Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinik A
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)
Universität Düsseldorf

Stimulationsverhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patienten nach Nierentransplantation

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Rainer Banzhaf

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0077

Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinik A
(Direktor: Professor Dr. W. Schneider)
Universität Düsseldorf

Stimulationsverhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patienten nach Nierentransplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Rainer Banzhaf

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.:Prof.Dr.M.Straßburg

Referent:
gez.:Prof.Dr.E.Schnurr
Korreferent:
gez.:Prof.Dr.W.Sandmann

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	5
2.	Patienten und Methoden	6
2.1.	Patienten	6
2.2.	Versuchsprotokoll	7
2.3.	Gewinnung der Blutproben	7
2.4.	Reagenzien	8
2.4.1.	Reagenzien für die Plasmarenin-Bestimmung	8
2.4.2.	Reagenzien für die Angiotensin-II-Bestimmung	9
2.4.3.	Reagenzien für die Aldosteronbestimmung	10
2.4.4.	Reagenzien für die übrigen Laborbestimmungen	10
2.5.	Bestimmung der Plasmareninaktivitäten	11
2.6.	Angiotensin-II-Bestimmung	13
2.7.	Aldosteronbestimmung	14
2.8.	Laborbestimmungen	16
2.9.	Qualitätskontrollen	22
2.10.	Rechenmethoden	22
3.	Ergebnisse	23
3.1.	Gewichtsveränderungen durch die Transplantation	23
3.2.	Hämoglobingehalt vor und nach Transplantation	23
3.3.	Elektrolyte, Phosphat, Harnstoff-N, Kreatinin und Kreatinin-Clearance zum Zeitpunkt der Untersuchung	24
3.3.1.	Elektrolyte	24
3.3.2.	Phosphat	24
3.3.3.	Harnstoff-N	24
3.3.4.	Kreatinin	25
3.3.5.	Kreatinin-Clearance	25
3.4.	Blutdruckverhalten vor und nach Transplantation	25
3.5.	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	26
3.5.1.	Reninaktivitäten vor Furosemidgabe	26
3.5.2.	Reninaktivitäten nach Furosemidgabe	27

Seite

3.5.3. Stimulationsverhalten 27
3.5.4. Angiotensin-II-Konzentrationen vor Furosemidgabe 28
3.5.5. Angiotensin-II-Konzentrationen nach Furosemidgabe 28
3.5.6. Stimulationsverhalten 28
3.5.7. Aldosteronkonzentrationen vor Furosemidgabe 29
3.5.8. Aldosteronkonzentrationen nach Furosemidgabe 29
3.5.9. Stimulationsverhalten 30
3.5.10. Beziehungen von Renin, Angiotensin und Aldosteron 30
3.5.11. Abhängigkeiten der Reninaktivitäten von anderen Parametern 31

4. Diskussion 52

4.1.1. Verhalten der Reninaktivitäten nach Furosemidgabe 52
4.1.2. Faktoren, die die Reninfreisetzung bei Transplantierten beeinflussen 54
4.2. Verhalten der Angiotensin-II-Konzentrationen nach Furosemidgabe 56
4.3. Verhalten der Aldosteronkonzentrationen nach Furosemidgabe 57
4.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede 59
4.5. Beziehungen zwischen der Nierenfunktion und dem RAAS in Abhängigkeit von der Zeit 59

5. Schlußfolgerungen 61

6. Zusammenfassung 62

7. Literaturverzeichnis 63

8. Danksagung 72

9. Lebenslauf 73

1. Einleitung

Die Nierentransplantation stellt die wichtigste und effektivste Behandlungsmethode der chronisch terminalen Niereninsuffizienz dar.
Nach Erreichen einer normalen Nierenfunktion in der postoperativen Phase ist die Hypertonie bei vielen Patienten ein bedeutendes therapeutisches Problem. In verschiedenen Untersuchungen wird die Häufigkeit der Hypertonie von 18 bis 83% angegeben (SMELLIE et al., PAPADIMITRIOU et al., COLES et al., COHEN et al., CURTIS et al., BACHY et al.). Es wird vermutet, daß die Hypertonie häufiger ist, wenn die insuffizienten eigenen Nieren der Patienten vor der Transplantation nicht entfernt worden sind (GRÜNFELD et al.).
Als Ursache der Hypertonie nach der Transplantation kommen neben der chronischen Abstoßung (BACHY et al.) eine Stenose der Nierenarterien an der Anastomose (KAUFFMANN et al.), die chronische Steroidbehandlung (POPOVTZER et al.), die eigenen insuffizienten Nieren der Patienten (PAPADIMITRIOU et al.) oder andere, seltenere Ursachen in Frage.
Wenn die Nierenarterienstenose oder intrarenale Gefäßprozesse für die Verursachung der Hypertonie nach Transplantation von Bedeutung sind, dann könnte das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des Hochdrucks eine Rolle spielen.
In der vorgelegten Untersuchung wurde die Reagibilität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Nierentransplantierten untersucht. Die Studie sollte zeigen, ob die Reninaktivitäten bei Patienten mit eigenen insuffizienten Nieren nach Furosemidgabe sich ähnlich verhalten wie bei Patienten, die nur über eine einzige funktionierende, aber denervierte Niere verfügen.
Untersuchungen von BENCSATH et al. (1976) haben gezeigt, daß denervierte Nieren von Hunden deutlich weniger Renin produzieren als dies bei normalen Nieren unter den gleichen Bedingungen der Fall ist.
Weiterhin sollte mit den vorgelegten Untersuchungen gezeigt werden, in welchem Umfang bei Patienten nach Nierentransplantation ein funktionierendes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System besteht.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

21 Patienten (11 Männer und 10 Frauen) mit einem mittleren Alter von 32±2,1 Jahren (*) und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67±2,6 kg wurden untersucht.
Die mittlere Dialysezeitdauer der Patienten vor der Nierentransplantation betrug 17,5±3,58 Monate.
Zwischen der jeweiligen Transplantation und der Untersuchung lagen 24,5±5,35 Monate.
Zwei Männer und zwei Frauen wurden während der Dialysebehandlung vor der Transplantation wegen einer damals nicht zu beherrschenden Hypertonie bilateral nephrektomiert; bei den 17 anderen Patienten wurden die eigenen insuffizienten Nieren in situ belassen.
Die zur terminalen Niereninsuffizienz führende Grunderkrankung war nicht in allen Fällen sicher bekannt. In 19 Fällen wurde eine chronische Glomerulonephritis oder eine chronische Pyelonephritis vermutet, bei Patient 9 eine familiäre Nephropathie. Ein Patient (Nr.19) wies zusätzlich eine angeborene einseitige Nierenaplasie auf. Die Vorerkrankungen der einzelnen Patienten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.
Als häufigste Komplikation vor der Transplantation wurde bei 14 Patienten eine Hypertonie festgestellt, die bei 12 der Patienten zu Fundusveränderungen geführt hatte. Weiterhin bestand bei allen Patienten eine ausgeprägte renale Anämie (Hgb: 7,8±0,35 g/dl). Wichtige Daten der Patienten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.
Sieben Patienten erhielten eine Lebendspenderniere von Verwandten, einmal wurde eine Niere der Mutter (Pat.8) und sechsmal eine Geschwisterniere (Pat.3,4,12,14,15 und 18) übertragen. Die restlichen Patienten erhielten eine Leichenniere. Die Ergebnisse der HLA-Matchs sind aus Tabelle 1 zu ersehen.
Nach der Transplantation bis zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die transplantierten Nieren funktionsfähig.

* Hier und bei allen statistischen Angaben x ± SEM

Um Abstoßungsreaktionen zu verhindern, erhielten alle Patienten nach der Transplantation Immunsuppressiva (Azathioprin, 50-200 mg; Cyclophosphamid, 50 mg (Pat.1); Methylprednisolon, 8-20 mg). Bei Bedarf wurden außerdem noch Antihypertensiva verabreicht (Pat.2,7 und 17; Propanolol: 200, 160 bzw. 320 mg).
Für die jetzt durchgeführte Untersuchung wurden die Immunsuppressiva und Antihypertensiva nicht abgesetzt.

2.2. Versuchsprotokoll

Die Patienten hielten vor dem Versuch keine besondere Diät ein, die Flüssigkeitszufuhr war nicht beschränkt. Nach einer Ruheperiode von 30 Minuten in horizontaler Lage wurden um 8.30 h die ersten Blutproben zur Bestimmung der Plasmareninaktivität (PRA), Plasma-Angiotensin-II-Konzentration (AIIC) und Plasma-Aldosteronkonzentration (PAC) aus einer Armvene abgenommen. Anschließend wurden 40 mg Furosemid (Lasix^{R}) intravenös injiziert. Für die Zeit bis zur zweiten Blutentnahme, die um 13.00 h nach wiederum 30 Minuten Ruhezeit durchgeführt wurde, waren die Patienten zum Umhergehen aufgefordert.

2.3. Gewinnung der Blutproben

Für die Bestimmung der PRA wurden 7 ml Blut in ein mit Dinatrium-Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA-Na_2: 1 mg/ml Blut) beschichtetes Röhrchen gegeben und sofort mit Eiswasser auf 0°C abgekühlt, um einen enzymatischen Abbau von Reninsubstrat zu Angiotensin I (AI) zu verhindern. Die Reninprobe wurde danach in der Kühlzentrifuge bei 4°C (10 Min.; 1000 x g) zentrifugiert. Zur AIIC-Bestimmung wurden 20 ml in eine mit 1 ml Angiotensinase-Hemmer versehene 20 ml Spritze abgenommen, zur Aldosteronbestimmung 2 x 10 ml Blut in ammoniumheparinatbeschichtete Röhrchen gefüllt. Die AII- und die Aldosteronproben wurden dann bei Zimmertemperatur (10 Min.; 1000 x g) zentrifugiert. Das Plasma der einzelnen Proben wurde bei -20°C bis zur Analyse eingefroren.

2.4. Reagenzien

2.4.1. Reagenzien für die PRA-Bestimmung

Zur Bestimmung der PRA wurde ein Kit von SCHWARZ-MANN, Orangeburg, N.Y., (Vertrieb: Becton, Dickinson GmbH, Heidelberg), benutzt, der alle nachstehenden Substanzen enthält.

1. (Asp^1, Ile^5) Angiotensin I (^{125}J) in Tris-Acetat-Puffer, pH 7,4±0,05, Lysozym und Konservierungsmittel enthaltend. 0,87±0,07 µCi/Ampulle.
   Zum Inhalt einer Ampulle werden 10,0 ml 0,1 M Tris-Acetat-Puffer zugegeben.
2. Angiotensin-I-Antiserum (Kaninchen), Lysozym und Konservierungsmittel enthaltend.
   10,0 ml 0,1 M Tris-Acetat-Puffer werden zum Inhalt einer Ampulle zugegeben.
3. Standardlösung A: (Asp^1, Ile^5) Angiotensin I, 4,0±0,08 ng/Ampulle, gelöst in 5,0 ml 0,1 M Tris-Acetat-Puffer, Lysozym und Konservierungsmittel enthaltend.
   Standardlösung B: (Asp^1, Ile^5) Angiotensin I, 25,0±0,50 ng/Ampulle, gelöst in 5,0 ml 0,1 M Tris-Acetat-Puffer, Lysozym und Konservierungsmittel enthaltend.
4. Tris-Acetat-Puffer-Konzentrat, 2,5 M, 10 ml/Ampulle.
   0,1 M Tris-Acetat-Puffer, pH 7,4±0,05.
   In 100 ml Puffer werden 100 mg Lysozym gelöst.
   Zubereitung: Den Inhalt einer Ampulle mit 250 ml destilliertem Wasser verdünnen.
5. Dextranbeschichtete Aktivkohle (1:10) mit Phosphat-Kochsalz-Mischung, 3,5±0,1 g, enthaltend:
   0,125 g Dextran
   1,25 g Aktivkohle
   0,278 g Di-Kaliumhydrogenphosphat (K_2HPO_4)
   0,055 g Natrium-Dihydrogenphosphat ($NaH_2PO_4xH_2O$)
   1,75 g Natriumchlorid (NaCl)
   Dextranbeschichtete Aktivkohle-Suspension
   Zubereitung: 1 Abpackung von Reagenz 5 mit 200 ml destilliertem Wasser mischen.

6. 8-Hydroxychinolin-Lösung, 0,34 M.
7. Dimercaprol, 2%ige Lösung (w/v) in Benzylbenzoat, gebrauchsfertig.
8. Tris-Chlorid-Puffer, 4,0 M, pH 7,2, gebrauchsfertig.
9. Lysozym, Reinheitsgrad für RIA.

2.4.2. Reagenzien für die Angiotensinbestimmung

1. Standardpuffer: phosphatgepufferte Salzlösung (pH 7,4; 0,01 M Phosphatpuffer in 0,15 M NaCl), 0,1% Lysozym (Schwarz-Mann, Orangeburg, N.Y.) enthaltend.
2. (Asp^1, Ile^5) Angiotensin-II-Standard und (Asp^1, Ile^5) Angiotensin-I-Standard (S-M, O., N.Y.) in Standardpuffer (Konzentrationen: 50 pg/ml und 1 ng/ml).
3. Angiotensin II (5-L-Isoleucin)((^{125}J)tyrosyl-)monojodinat (New England Nuclear, Boston, Mass.); spezifische Aktivität 1000-1500 µCi/ug, in Standardpuffer.
4. Angiotensin-II-Antiserum (S-M, O., N.Y.), in Standardpuffer gelöst.
5. Dextranbeschichtete Aktivkohle-Suspension
   Zubereitung: 0,125 g Dextran (reinst) (Becton, Dickinson, Nr.0752-13)
   1,25 g Holzkohle (RIA-Grade) (B., D., Nr.0752-05)
   Puffer ad 100 ml
6. Angiotensinase-Hemmer-Lösung: 0,125 M EDTA-Na_2, 0,025 M o-Phenanthrolin, gelöst in destilliertem Wasser, 0,2% Neomycinsulfat enthaltend.
7. Fullererde (Fa. Hopkin and Williams LTD. Chadwell Heath, Essex England; Best.-Nr.43395)
8. Methanol-Ammoniak-Gemisch (o,88%; 70:30, v/v) (Merck, Nr.6009 und 5432).

2.4.3. Reagenzien für die Aldosteronbestimmung

1. Pufferlösung, pH 7,0
   Zubereitung: 500 ml Aqua bidestillata
   1,0 g Gelatine (Merck, Nr.4070)
   1,0 g Natriumazid (Merck, Nr.6688)
   9,0 g Natriumchlorid (Merck, Nr.6404)
   5,4 g Natriumdihydrogenphosphat (Merck, Nr.6346)
   15,8 g Di-Natriumhydrogenphosphat (Merck, Nr.6579)
   Nach Auflösen bidestilliertes Wasser ad 1000.0
2. 10 µl Aldosteron-Antiserum vom Schaf (sheep 088) gelöst in 75 ml Puffer (1:750000)
   (National Institute Of Health, Bethesda, USA)
3. ^{3}H-Aldosteron, spezifische Aktivität: 91 µCi/mmol
   (New England Nuclear, Boston, Mass.)
4. Dextranbeschichtete Kohle:
   Zubereitung: 0,625 g Kohle (RIA-Grade) (Becton, Dickinson, Nr.0752-13)
   0,0625 g Dextran (RIA-Grade) (B., D., Nr.0752-05)
   Puffer ad 100.0
5. Kieselgelplatten
   (Macherey Nagel & Co.; 20 x 20 cm^2, 0,25 mm Kieselgel)
6. Extrelut Fertigsäulen (Merck, Nr.11737)
7. Dichlormethan (Merck, Nr.6050)
8. Methanol (Merck, Nr.6009)
9. Isobutylmethylketon (Merck, Nr.820820)
10. Aceton (Merck, Nr.14)
11. Aquasol (New England Nuclear, Boston, Mass., Nr.NEF-952)

2.4.4. Reagenzien für die übrigen Laborbestimmungen

1. Kunstoff-Reagenzröhrchen
   a) Na_2-EDTA-beschichtet (Fa. Greiner, Nürtingen)
   b) Ammoniumheparinatbeschichtet (Fa. Greiner, Nürtingen)

2. Ingotest zur Phosphatbestimmung (Fa. Boehringer, Ingelheim, Best.-Nr.553251)
3. Testkit zur Harnstoffbestimmung (Fa. Boehringer, Ingelheim, Best.-Nr.124770)
4. Pikrinsäure 1,2% (Merck, Nr.604)
5. Natronlauge 10% (Merck, Nr.5588)
6. Standard-Stammlösung zur photometrischen Bestimmung von Na, K und Ca nach vorgeschriebenen Verdünnungen (Na=1:200; K=1:20; Ca=1:20)
   (Eppendorf, Netheler und Hinz, Hamburg, Nr.48277).

2.5. Bestimmung der Plasmareninaktivität (PRA)

Die Bestimmung der PRA erfolgte radioimmunologisch nach einer leicht modifizierten Methode von HABER et al.
Verwendet wurde der käufliche Kit der Firma SCHWARZ-MANN.

Prinzip der Bestimmung

Das in der Plasmaprobe enthaltene Renin reagiert während der Inkubation mit dem ebenfalls im Plasma enthaltenen Angiotensinogen (Reninsubstrat). Dadurch kommt es zur Bildung von Angiotensin I (AI). Durch die Zugabe von Inhibitoren des Converting Enzyme (8-Hydroxychinolin, Dimercaprol und EDTA-Na_2) und der im Plasma enthaltenen Angiotensinasen wird der Um- und Abbau von AI verhindert. Nach der Inkubation wird die Menge des gebildeten AI radioimmunologisch bestimmt.
Die bei diesem Ansatz gebildete Menge von AI ist ein Maß für die Reninaktivität im Plasma.

Inkubation der Plasmaproben

Alle Proben wurden als Dreifachbestimmungen durchgeführt und gemittelt.
Nach Zugabe von 10 µl 8-Hydroxychinolin-Lösung, 10 µl Dimercaprol-Lösung und 100 µl Tris-Chlorid-Puffer zu jeweils 1 ml Plasma erfolgte die Inkubation der Proben 3 Stunden lang bei 37°C

und pH 7,4 (OPARIL et al.). Der gleiche Ansatz wurde bei 0°C und pH 7,4 inkubiert.
Danach wurden aus diesen Ansätzen 0,05 und 0,01 ml entnommen und in die radioimmunologische Bestimmung übertragen.

Radioimmunoassay

a) Plasmaproben
Zu 0,05 bzw. 0,01 ml Plasma wurden 100 µl Pufferlösung mit radioaktivem ^{125}J-Angiotensin I (Lösung 1), 100 µl AI-Antiserum (Lösung 2) und 0,8 ml 0,1 M Tris-Acetat-Puffer (pH 7,4) (Lösung 4) pipettiert und die Proben dann 20-24 Stunden bei 4°C inkubiert.
Nach der Inkubation wurde unter Beibehaltung der Temperatur 1,0 ml dextranbeschichtete Aktivkohle zugegeben und nach kurzem Schütteln durch Zentrifugation bei 4°C und 1240 x g das antikörpergebundene vom freien AI getrennt. Die Radioaktivität des Überstandes, der die antikörpergebundene Fraktion enthält, wurde dann in einem Flüssigkeits-Szintillationszähler (Packard) gemessen.

b) Eichproben
Aus Lösungen von AI wurde eine Verdünnungsreihe mit AI-Konzentrationen von 0,02-0,5 ng/Röhrchen erstellt. Diesen Proben wurde radioaktives AI und Antiserum in gleicher Menge wie bei den Plasmaproben zugesetzt, mit Puffer dem Probenvolumen angeglichen und entsprechend inkubiert. Die weitere Behandlung entspricht den Plasmaproben.

Konstruktion der Eichkurve

Aus der Radioaktivität der antikörpergebundenen Fraktion der Proben wurde der Quotient B/Bo x 100 ermittelt, wobei B die Radioaktivität des Überstandes der Eichproben bzw. der Plasmaproben und Bo die Radioaktivität des Überstandes des 0-Wertes der Eichkurve ist.
Der ermittelte Quotient wird auf Logit-log-Papier (S-M) auf der Ordinate gegen die Konzentrationen der Verdünnungsreihe auf der

Abszisse aufgetragen und so eine Gerade mit negativer Steigung gewonnen.
Anhand dieser Eichkurve wurde der Gehalt an AI der Plasmaproben bestimmt.

2.6. Angiotensinbestimmung

Prinzip der Methode (KÜPPERS et al.,1976)

Der Abbau des AII, dessen Bildung durch das Converting Enzyme aus AI erfolgt, wird in der Plasmaprobe durch Inhibitoren der Angiotensinasen verhindert. Das in den Plasmaproben enthaltene AII wird an Fullererde gebunden und durch Zentrifugation vom Plasma getrennt. Das AII wird dann durch ein Methanol-Ammoniak-Gemisch wieder in Lösung gebracht und die Fullererde durch erneute Zentrifugation abgetrennt. Aus dem Überstand werden Methanol und Ammoniak abgedampft. Die verbleibende wässrige Phase wird gefriergetrocknet und das AII der radioimmunologischen Bestimmung zugeführt.

Extraktion aus dem Plasma

Nach Zugabe von 20 mg Fullererde zu 10 ml Plasma und 3 Minuten Schütteln wurde bei Raumtemperatur 3 Min. lang mit 1500 x g zentrifugiert und der Überstand verworfen. Mit 10 ml Methanol-Ammoniak-Gemisch wurde dann das AII von der Fullererde nach 3-minütigem Schütteln und erneuter Zentrifugation (3 Min., 1500 x g bei Raumtemperatur) gelöst. Aus dem Überstand wurden Ammoniak und Methanol durch Abdampfen entfernt und der wässrige Rest gefriergetrocknet. Das verbliebene AII wurde anschließend in 1 ml Phosphatpuffer aufgenommen und für den Radioimmunoassay verwendet.

Radioimmunoassay

a) Plasmaproben:
Das Ansatzvolumen für den RIA betrug 1ml/Probe und bestand aus 600 µl Standardpuffer, 200 µl Probe, 100 µl ^{125}J-AII-Lösung und

100 µl Antikörperlösung. Die Inkubation erfolgte 20 Stunden lang bei 4°C. Nach Zugabe von 200 µl dextranbeschichteter Aktivkohle-Suspension und kurzem Schütteln - bei diesem Vorgang befanden sich sowohl die Proben als auch die Kohlesuspension im Eisbad - wurde durch Zentrifugation (20 Min., 4°C, 5000 x g) das freie vom antikörpergebundenen AII getrennt und die Radioaktivität des Überstandes der antikörpergebundenen Fraktion mit einem Flüssigkeits-Szintillationszähler bestimmt.

b) Eichproben:
Zur Erstellung der Eichkurve wurde eine Verdünnungsreihe mit einer AII-Standard-Lösung mit Konzentrationen von 2,5-200 pg/Röhrchen hergestellt. Außerdem wurden diesen Eichproben (200 µl Probe) noch AII-Tracer, Antikörperlösung und Puffer in gleicher Menge wie bei den Plasmaproben zugegeben. Die Inkubation und Weiterbehandlung war entsprechend den Plasmaproben.

Konstruktion der Eichkurve

Der Quotient B/Bo x 100 wurde aus der Radioaktivität der RIA-Proben ermittelt und auf Logit-log-Papier gegen die Konzentrationen der Verdünnungsreihe aufgetragen. Dies ergibt eine Gerade mit negativer Steigung.

2.7. Aldosteronbestimmung

Die Bestimmung der Plasmaaldosteronkonzentration erfolgte nach der Methode von SCHNURR (1976).

Prinzip der Methode

Nach der Extraktion des Aldosterons aus dem Plasma mit einem organischen Lösungsmittel wird eine Reinigung von anderen Steroiden und lipoiden Stoffen durch Dünnschichtchromatographie durchgeführt, um eine Kreuzreaktion des später zugegebenen Antikörpers mit den übrigen Steroiden zu vermeiden.
Nach vollständiger Elution und Reinigung wird die Aldosteron-

konzentration radioimmunologisch bestimmt, nachdem durch einen mitgeführten ^{3}H-Aldosteron-Marker die bei der Aufarbeitung verlorene Menge erfaßt wird.

Extraktion aus dem Plasma

Die Plasmaproben (2,5-5 ml) wurden mit 100 µl Tracer (^{3}H-Aldosteron) gemischt, mit destilliertem Wasser auf 20 ml aufgefüllt und auf Extrelut-Säulen gebracht. Die Steroidfraktion wurde mit 3 x 40 ml Dichlormethan eluiert, die Dichlormethanmenge mit einem Simultanverdampfer (Brinkmann) eingedampft.

Dünnschichtchromatographie

Der Rückstand wurde mit 0,9 ml Methanol-Dichlormethan (1:2, v/v) aufgenommen und auf einer 4 cm breiten Bande auf mit Methanol und Dichlormethan vorgewaschenen Kieselgelplatten aufgetragen. Zur Konzentration der aufgetragenen Menge wurde die Probe mit Methanol 6 cm zu einer schmalen Bande hochgespült. Nach einstündigem Trocknen wurde die Platte mit Dichlormethan bis 1 cm unter den oberen Plattenrand chromatographiert, um die verbliebenen Lipoide und unpolaren Steroide abzutrennen. Danach erfolgte die eigentliche Trennung des Aldosterons von den übrigen Steroiden durch eine Chromatographie mit Isobutylmethylketon (SMITH und HALL).
Aldosteron hatte in diesem System einen Rf-Wert von 0,16, Cortison von 0,56 und Cortisol von 0,48.
Die in der Aldosteronzone enthaltene Radioaktivität wurde mit einem Dünnschichtscanner (Berthold und Friesecke LB 2723) lokalisiert, die Kieselgelschicht an dieser Stelle abgeschabt und das Kieselgel mit 6 ml Aceton versetzt. Nach 10 Minuten Inkubation erfolgte eine Zentrifugation (20 Min., 1500 x g). Der Überstand wurde eingedampft, der Rückstand mit 1 ml Puffer aufgenommen und im Radioimmunoassay verwendet. Aliquote Mengen wurden zur Bestimmung der Recovery benützt.

Radioimmunoassay

a) Plasmaproben:
Jeweils 0,2 ml der Probe wurden mit 0,5 ml Antikörperlösung und 0,1 ml Puffer versetzt und 18-24 Stunden bei 4°C inkubiert. Die Zugabe von 0,5 ml Kohle-Dextran-Suspension erfolgte danach im Eisbad. Nach kurzem Schütteln und anschließender Zentrifugation (10 Min., 4°C und 1500 x g) zur Trennung von freiem und antikörpergebundenem Aldosteron wurde die Radioaktivität des Überstandes mit dem Flüssigkeits-Szintillationszähler gemessen. Als Szintillationslösung wurden 10 ml Aquasol verwendet.

b) Eichproben:
Mit den Eichproben, die 0,2 ml Probe, 0,5 ml Antikörperlösung und 0,1 ml ^{3}H-Aldosteron enthielten, wurde eine Verdünnungsreihe durch Zugabe von Aldosteronkonzentrationen von 12,5-1600 pg/Ansatz aufgestellt. Die Inkubation und weitere Behandlung war entsprechend den Plasmaproben.

Konstruktion der Eichkurve

Die Ergebnisse der Radioaktivitätsmessung wurden in einem Rechner TR 440 (Rechenzentrum der Universität Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. J. Knop) weiterverwendet.
Die Eichkurve wurde als spline-function zwischen den einzelnen Konzentrationen der Eichkurve errechnet, die unbekannten Proben wurden anhand der Eichkurve und der mit eingegebenen Werte für die Recovery vom Computer errechnet.

2.8. Laborbestimmungen

Bei allen Patienten wurden Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), anorganisches Phosphat, Harnstoff-N, Kreatinin in Serum und Urin sowie die endogene Kreatinin-Clearance nach RICK bestimmt.

Elektrolyte

Die Elektrolytbestimmung erfolgte mit dem Flammenphotometer (Eppendorf, Fa. Netheler und Hinz, Hamburg) bei einer Serumverdünnung von 1:200 für Natrium und 1:20 für Kalium und Calcium. Als Eichstandard wurde eine Stammlösung mit der gleichen Verdünnung wie für das Serum angesetzt, die Messung mit den speziellen Filtern (Na 589, K 768 und Ca 622 nm) durchgeführt.

Anorganisches Phosphat

Mit dem Ingotest^{R} wurde das anorganische Phosphat nach der Molybdänblau-Reaktion bestimmt.
Dabei wird Phosphat mit Molybdänsäure zu Phosphormolybdänsäure umgesetzt. Durch Reduktion mit N-phenyl-p-phenylendiamin entsteht Molybdänblau. Bei der photometrischen Messung ist die Farbintensität proportional der Phosphorkonzentration.
(Photometer Eppendorf, Filter: Hg 578 nm).

Harnstoff-N

Die Bestimmung wurde mit dem Testansatz von Boehringer nach der Methode von Berthelot durchgeführt.
Prinzip: Harnstoff wird durch Urease gespalten und es entsteht Ammoniumcarbonat. Die Ammoniumionen reagieren mit Phenol und Hypochlorit und bilden einen Farbkomplex. Mit dem Spektralphotometer (Eppendorf, Filter: Hg 546 nm, Faktor 29,4) wird dann die Extinktion gemessen und die Konzentration des Harnstoffs mit Hilfe des Faktors ermittelt.

Kreatinin

Die Kreatininbestimmung erfolgte nach der Jaffe-Reaktion, wobei Kreatinin unter Zugabe von Pikrinsäure im alkalischen Milieu einen Farbkomplex bildet, dessen Extinktion photometrisch (Filter: Hg 546 nm) bestimmt wird.

a) Kreatinin aus dem Serum

1 ml unverdünntes Serum und 3 ml Pikrinsäure wurden gemischt und zur Enteiweißung zentrifugiert (10 Min., 1000 x g). Nach Zugabe von 0,1 ml Natronlauge zu 2 ml des Überstandes wurde 18 Minuten im Wasserbad (25°C) inkubiert, anschließend noch einmal kurz hochtourig zentrifugiert und die Extinktion aus dem Überstand gemessen.

b) Kreatinin aus dem Urin

Die Verdünnung des 24-Stunden-Urins war bei einer Menge bis 2000 ml 1:20, bei mehr als 2000 ml 1:50.

Bei diesen Verdünnungen konnte die Extinktion der Farbkomplex-lösung ohne vorherige Enteiweißung direkt photometrisch bestimmt werden.

Die Ansätze, 1 ml Probe, 3 ml Pikrinsäure und 0,2 ml Natronlauge enthaltend, wurden 20 Minuten lang im Wasserbad (25°C) inkubiert und danach für die photometrische Bestimmung verwendet (Filter: Hg 546 nm).

Die Berechnung der jeweiligen Kreatinin-Konzentrationen erfolgte nach einer Eichkurve mit unterschiedlichen Kreatinin-Einwaagen.

Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance wurde nach der üblichen Formel berechnet:

$$C = \frac{U \times V}{P} \text{ (ml/min)}$$

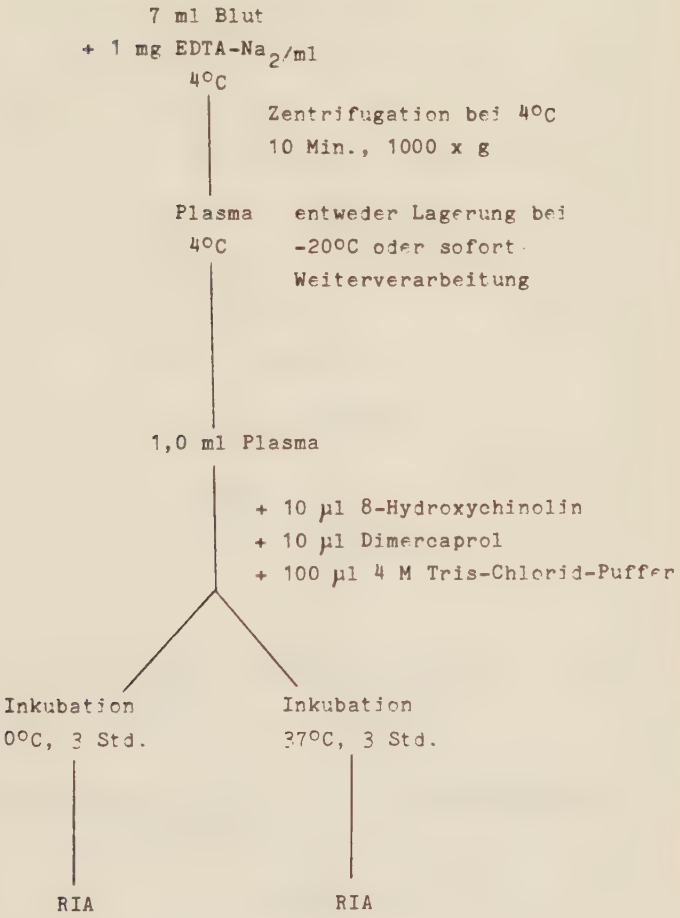
Dabei bedeuten: C: Clearance

P: Konzentration der Clearance-Substanz im Plasma (mg/ml)

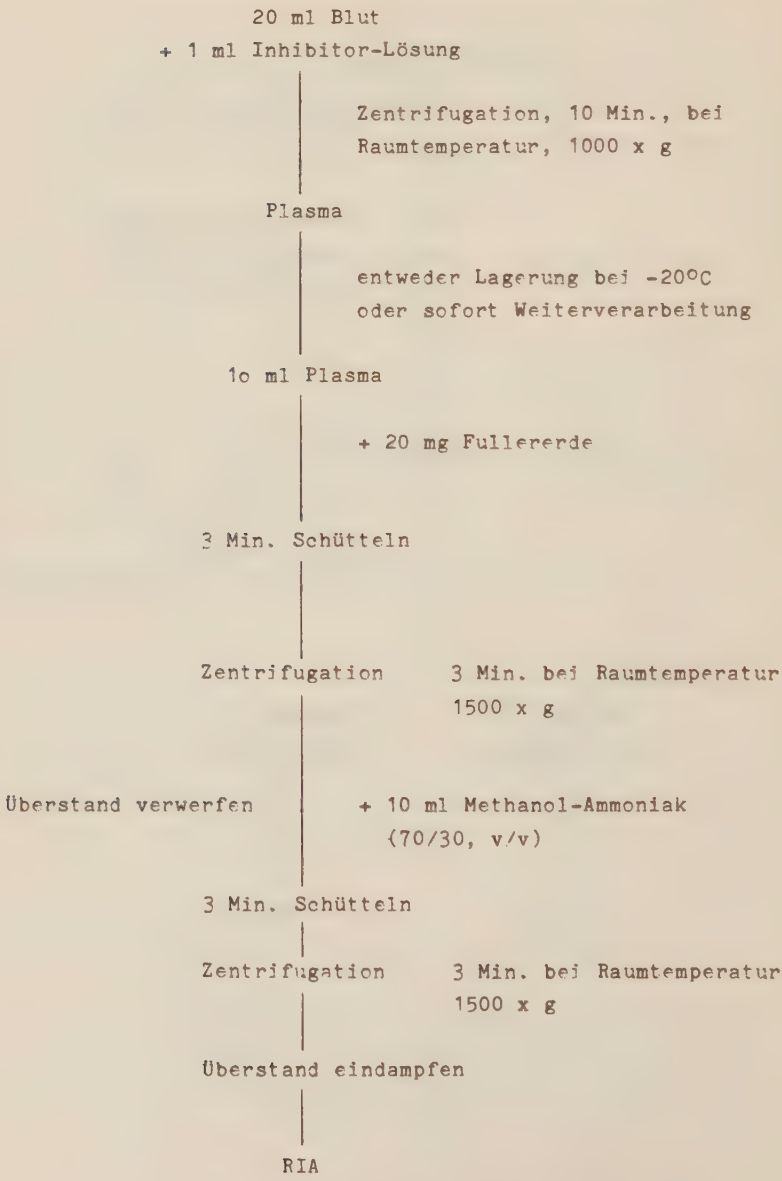
U: Konzentration der Clearance-Substanz im Urin (mg/ml)

V: Harnvolumen in ml, bezogen auf 1 Minute

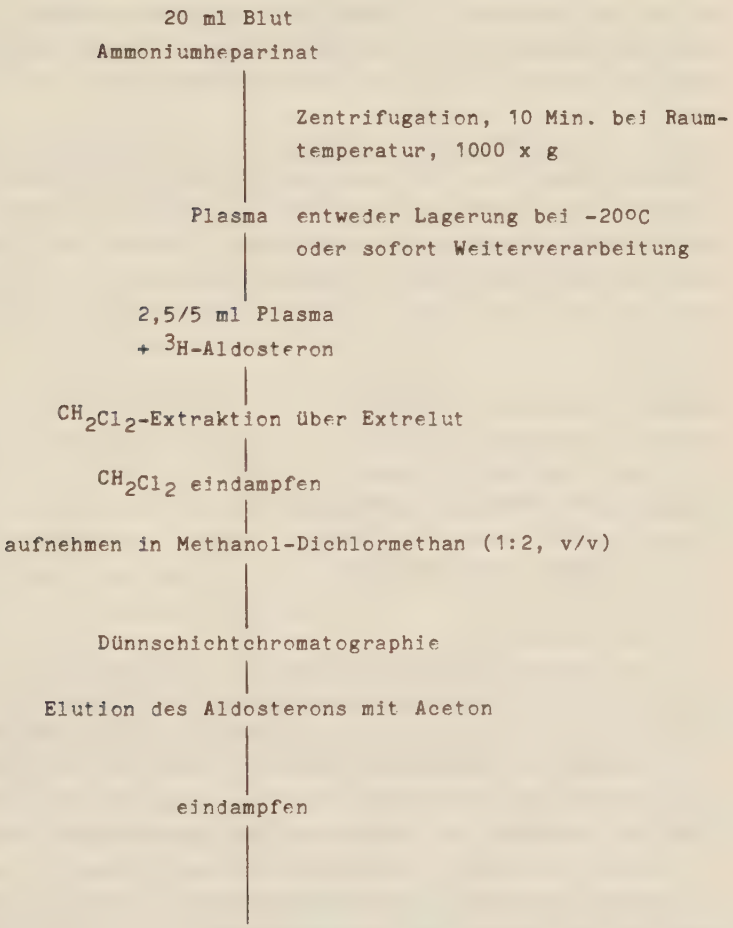
Ablaufschema zur Reninbestimmung



Ablaufschema zur Angiotensinbestimmung



Ablaufschema zur Aldosteronbestimmung



2.9. Qualitätskontrollen

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden die im Labor der Medizinischen Klinik A routinemäßig benützten Methoden zur Bestimmung der Reninaktivität, der Angiotensin-II- und der Aldosteronkonzentrationen angewendet.
Die für die Präzision, Richtigkeit, Reproduzierbarkeit, Empfindlichkeit, Spezifität und Normalwerte (bei eigenen Patienten) erforderlichen Untersuchungen mit diesen Methoden wurden sowohl für die Renin-, Angiotensin- (KÜPPERS 1980) und Aldosteronbestimmung (SCHNURR 1976) publiziert.

Normalwerte (nach RICK):

Natrium 135-150 mval/l Serum
Kalium 3,6-5,2 mval/l Serum
Calcium 4,4-5,5 mval/l Serum
Anorganisches Phosphat 2,6-4,5 mg/dl
Harnstoff-N bis 28 mg/dl Serum
Kreatinin 0,8-1,5 mg/dl Serum

2.10. Rechenmethoden

Für kleinere Rechenvorgänge wurde ein Tischrechner HP 65, für größere Rechenoperationen die Rechenanlage TR 445 (Rechenzentrum der Universität Düsseldorf, Direktor: Prof. Dr. J. Knop) benutzt.
Die statistische Auswertung der Ergebnisse und Daten der Patienten erfolgte mit Hilfe des SPSS (Statistical Program For The Social Sciences, 7. Version).
Die normalverteilten Daten wurden mit dem Student-t-Test ausgewertet. Es zeigte sich unter Zuhilfenahme des Kolmogoroff-Smirnoff-Tests, daß bis auf die erheblich streuenden Reninaktivitäten alle Daten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung aufwiesen.
Der mittlere arterielle Blutdruck wurde wie folgt berechnet:
MAP = RRdiast.+ 0,43 (RRsyst.-RRdiast.).

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden bei einigen Untersuchungen nach Geschlecht, sowie nach nicht-nephrektomierten und nephrektomierten Transplantierten unterteilt.

3.1. Gewichtsveränderungen durch die Transplantation

Vor der Transplantation betrug das durchschnittliche Körpergewicht bei den Patienten insgesamt 59,5±2,5 kg, bei den Männern 65,9±1,7 kg, bei den Frauen 52,3±2,4 kg, bei den nicht-nephrektomierten Transplantierten 59,3±2,6 kg und bei den nephrektomierten Transplantierten 60,1±2,5 kg. (Tab.2 und 3).

Nach der Transplantation war das Gewicht signifikant angestiegen ($p<0,001$) und lag beim Gesamtkollektiv bei 67,1±2,6 kg. Auch bei den Untergruppen war einheitlich ein Anstieg zu beobachten (Tab.2), wobei eine Abhängigkeit vom Alter oder Geschlecht nicht festgestellt werden konnte. Im Gegensatz zu den übrigen Untergruppen war bei den nephrektomierten Patienten der Gewichtsanstieg jedoch nicht signifikant.

3.2. Hämoglobingehalt vor und nach der Transplantation

Vor der Transplantation lag bei allen Patienten eine ausgeprägte renale Anämie vor. Die Hämoglobin-Konzentration betrug 7,78±0,35 g/dl Blut, wobei die Männer mit 8,46±0,29 g/dl höhere Werte aufwiesen als die Frauen (6,94±0,34 g/dl). Der Unterschied war dabei signifikant ($p<0,05$).
Die nephrektomierten Patienten unterschieden sich vor der Transplantation nicht von der nicht-nephrektomierten Gruppe (8,40±0,48 g/dl bzw. 7,63±0,32 g/dl). (Abb.1).

Nach der Nierentransplantation wurde ein signifikanter Anstieg auf 13,37±0,63 g/dl gemessen ($p<0,001$).
Die Mittelwerte der Männer und Frauen, sowie der nicht-nephrektomierten und der nephrektomierten Transplantierten wichen dabei nur geringfügig von diesem Wert ab. (Abb.1).

Lediglich zwei Patienten (Pat.11 und 21) hatten auch nach der Transplantation trotz eines leichten Anstiegs des Hämoglobingehalts noch weniger als 10 g/dl. (Tab.3).
Bei den nephrektomierten Transplantierten war der Hämoglobinanstieg am geringsten (Abb.1) und im Gegensatz zu den restlichen Patienten auch nicht signifikant.

3.3. Elektrolyte, Phosphat, Harnstoff-N, Kreatinin und Kreatinin-Clearance zum Zeitpunkt der Untersuchung

3.3.1. Elektrolyte

Die Konzentrationen der Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium waren bei der Untersuchung im Normbereich. (Tab.5).
Als Mittelwerte wurden für Natrium 142,1±0,7 mval/l, für Kalium 4,2±0,1 mval/l und für Calcium 5,0±0,1 mval/l ermittelt. Davon waren auch bei den einzelnen Gruppen keine signifikanten Abweichungen aufgetreten. (Tab.4).

3.3.2. Phosphat

Der Mittelwert für anorganisches Phosphat lag für die Gesamtgruppe bei 3,8±0,2 mg/dl. Alle Gruppen mit Ausnahme der nephrektomierten Transplantierten zeigten davon keine Abweichung. Für die nephrektomierten Transplantierten ergaben sich mit 4,4±0,2 mg/dl leicht erhöhte Werte, der Unterschied konnte jedoch statistisch nicht gesichert werden. (Tab.4 und 5).

3.3.3. Harnstoff-N

Die Werte für Harnstoff-N waren mit 20,5±2,8 mg/dl in der Norm (Tab.4). Nur drei Patienten, und zwar Nr.10, 11 und 21 hatten mit 47,42 und 56 mg/dl erhöhte Werte. Die Kreatininwerte betrugen dabei 2,3, 1,6 und 3,0 mg/dl. (Tab.5).

3.3.4. Kreatinin

Der Kreatinin-Mittelwert aller Patienten wurde mit 1,4±0,13 mg/dl leicht erhöht gefunden. Lediglich die nephrektomierten Transplantierten hatten mit 1,9±0,2 mg/dl signifikant höhere Werte ($p<0,05$). (Tab.4 und 5).

3.3.5. Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance aller Patienten betrug 96,4±8,3 ml/min und war nur bei den nephrektomierten Patienten mit 75,3±9,7 ml/min vermindert; der Unterschied zu den übrigen Patienten war jedoch nicht signifikant. (Tab.4 und 5).

3.4. Blutdruckverhalten vor und nach Transplantation

Der Mittelwert des mittleren arteriellen Druckes bei allen Patienten vor der Transplantation betrug 138,5±7,4 mm Hg (syst. 179,3±10,0 mm Hg; diast. 107,8±5,4 mm Hg) und lag damit deutlich über dem Normbereich. (Abb.2). Bei einigen Patienten wurden Blutdruckspitzen bis 260 mm Hg systolisch und 150 mm Hg diastolisch gemessen.
Männer und Frauen unterschieden sich nicht, wenngleich die Männer geringfügig höhere Blutdruckwerte aufwiesen als die Frauen ($p>0,05$).
Die nicht-nephrektomierten Patienten zeigten keine wesentlichen Unterschiede zum Gesamtkollektiv (Abb.2), während die Werte derjenigen Patienten, die nephrektomiert waren, mit 175,9±7,1 mm Hg erheblich über den vergleichbaren Werten der anderen Patienten lagen ($p<0,001$). (Abb.2, Tab.3).

Nach der Transplantation konnte unabhängig vom vorausgegangenen Schweregrad der Hypertonie eine Normalisierung des Blutdrucks festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug der mittlere arterielle Druck 103,6±2,6 mm Hg (systolisch 130,5±3,5 mm Hg; diastolisch 83,3±2,7 mm Hg). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p<0,001$). (Abb.2).

Die Extremwerte der einzelnen Patienten lagen nach der Operation mit 170 mm Hg systolisch und 100 mm Hg diastolisch ebenfalls wesentlich niedriger als zuvor. Entsprechend bekamen zum Zeitpunkt des Tests nur noch drei Patienten Antihypertensiva (Nr.2, 7 und 17). (Tab.3).
Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen wurde nach der Transplantation ein signifikanter Blutdruckabfall festgestellt, wobei sich bei den männlichen Patienten eine Signifikanz von $p<0,001$ und bei den weiblichen Patienten eine Signifikanz von $p<0,05$ ergab. Die Mittelwerte nach Transplantation waren bei den beiden Gruppen fast gleich. (Abb.2).
Das Blutdruckverhalten der nicht-nephrektomierten Transplantierten wich auch nach der Transplantation nicht von dem des Gesamtkollektivs ab. (Abb.2).
Die nephrektomierten Patienten wiesen dagegen mit 112,2±3,6 mm Hg den quantitativ höchsten Druckabfall auf, sodaß sich die Werte nach Transplantation nur noch geringfügig von denen der übrigen Probanden unterschieden. Trotz der Abnahme von 63,7 mm Hg konnte statistisch dafür keine Signifikanz nachgewiesen werden.

3.5. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Bei allen Patienten waren Reninaktivitäten, Angiotensin-II- und Aldosteronkonzentrationen sowohl vor als auch nach der Furosemidapplikation meßbar.
Von den Patienten 6,11 und 12 konnten aus technischen Gründen die Aldosteronkonzentrationen nicht bestimmt werden.

3.5.1. Reninaktivitäten vor Furosemidgabe

Als Mittelwert für die Reninausgangsaktivitäten wurden für die Patienten insgesamt 2,41±0,5 ng/ml/h ermittelt. (Abb.3, Tab.7). Dabei wiesen die Männer mit 3,35±0,7 ng/ml/h etwa doppelt so hohe Aktivitäten auf wie die Frauen mit 1,39±0,2 ng/ml/h. (Abb.4, Tab.7).
Im Vergleich zu den nicht nephrektomierten Transplantierten, deren mittlere Ausgangsaktivitäten 2,69±0,6 ng/ml/h betrugen,

ergaben sich bei den nephrektomierten Patienten mit 1,23±0,2 ng/ml/h eindeutig niedrigere Aktivitäten. (Abb.5, Tab.7).
Die Reninaktivitäten der einzelnen Patienten wiesen eine große Streubreite auf. So wurde bei Patient 6 mit 11,4 ng/ml/h die höchste, bei Patient 7 mit 0,5 ng/ml/h die niedrigste Aktivität festgestellt. (Tab.6).

3.5.2. Reninaktivitäten nach Furosemidgabe

Nach Furosemidgabe waren die Aktivitäten beim Gesamtkollektiv auf 5,25±1,0 ng/ml/h angestiegen (Abb.3, Tab.7), wobei die Männer mit 6,83±1,2 ng/ml/h wiederum fast doppelt so hohe Werte aufwiesen wie die Frauen mit 3,52±0,3 ng/ml/h. (Abb.4, Tab.7).
Ebenso bestand ein erheblicher Unterschied zwischen den nichtnephrektomierten Transplantierten mit 5,75±1,0 ng/ml/h und den nephrektomierten Transplantierten mit 3,15±0,4 ng/ml/h. (Abb.5, Tab.7).
Bei allen Gruppen zeigte sich generell für die Reninaktivitäten eine erhebliche Streubreite.

3.5.3. Stimulationsverhalten

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, nahm die Reninaktivität bei 17 der 21 Patienten nach dem Test deutlich zu. Die Patienten 8,13 und 20 zeigten dagegen kaum Veränderungen, und bei Patient 2 war die Reninaktivität nach Stimulation sogar geringer als vorher (vor 2,1; nach 1,6 ng/ml/h). Statistisch erwies sich der Anstieg bei der Gesamtheit der Patienten als hoch signifikant ($p<0,001$), wobei das Ausmaß der Stimulation bei den einzelnen Patienten durchaus verschieden stark war. (Abb.6).
Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht beobachtet werden, wenngleich die Differenz zwischen den stimulierten und den Ausgangsaktivitäten bei den Männern wesentlich höher war als bei den Frauen. (Abb.4, Tab.7).
Lediglich für die Gruppe der nephrektomierten Patienten wurde trotz eines Anstiegs auf mehr als das Doppelte keine Signifikanz gefunden.

3.5.4. Angiotensin-II-Konzentrationen vor Furosemidgabe

Bei der Bestimmung der Angiotensin-II-Konzentrationen ergaben sich vor der Stimulation als Mittelwert für das Gesamtkollektiv 9,37±0,8 ng/l. Von diesem Wert gab es auch bei den anderen Gruppen keine signifikanten Abweichungen. (Abb.3,4,5, Tab.7).
Die Werte der einzelnen Patienten schwankten von 2,3 bis 21,3 ng/l. (Tab.6).

3.5.5. Angiotensin-II-Konzentrationen nach Furosemidgabe

Nach Furosemidgabe wurde für alle Patienten ein Mittelwert von 16,35±1,8 ng/l bestimmt, wobei die Männer mit 19,20±2,3 ng/l höhere Konzentrationen aufwiesen als die Frauen mit 13,22±0,7 ng/l. Die Differenz zwischen den Geschlechtern war nicht signifikant.
Die nicht-nephrektomierten Transplantierten zeigten mit 17,62± 1,9 ng/l vergleichbare Werte zum Gesamtkollektiv, während die nephrektomierten Patienten mit 10,98±0,8 ng/l deutlich geringere Konzentrationen aufwiesen (Abb.3,4,5, Tab.7).

3.5.6. Stimulationsverhalten

Nach Stimulation war beim Gesamtkollektiv eine signifikante Zunahme der Angiotensin-II-Konzentration zu verzeichnen ($p<0,001$), obwohl die Stimulationsfähigkeit bei den einzelnen Patienten verschieden stark war. (Abb.7). In zwei Drittel der Fälle wurde ein eindeutiger Anstieg nach Furosemidgabe beobachtet; dies betraf sowohl Patienten mit niedriger als auch solche mit hoher Ausgangskonzentration. In den anderen Fällen blieb die AII-Konzentration unverändert oder fiel sogar leicht ab (Pat.2,7,8 und 10). In diese Gruppe ließen sich drei der vier nephrektomierten Patienten einordnen (Nr.7,8 und 10). Am deutlichsten war die Stimulation bei Patient 18, bei dem zuvor 8,9 ng/l und danach 34,4 ng/l gemessen wurden. (Tab.6).
Statistisch fanden sich bei der Stimulation keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, da sich Männer und Frauen gleich gut stimulieren ließen ($p<0,01$). Die männlichen Patienten hatten

jedoch nach der Stimulation höhere AII-Konzentrationen im Vergleich zu den Frauen. (Abb.4). Entsprechend war die Stimulation bei den Männern mit 8,75 ng/l höher als bei den Frauen mit 5,04 ng/l.
Mit Ausnahme von Pat.2 und 21 waren die nicht-nephrektomierten Transplantierten stimulierbar (Tab.6), wobei zum Teil geringere und zum Teil höhere AII-Konzentrationen festgestellt wurden. Der Anstieg der Mittelwerte um 7,93 ng/l war signifikant ($p<0,001$). (Abb.5).
Dagegen ließ sich bei den nephrektomierten Patienten die Zunahme statistisch nicht sichern ($p=0,460$). (Abb.5).
Die vier Personen reagierten völlig unterschiedlich. Während Patient 16 gut stimulerbar war (von 2,3 ng/l auf 15,5 ng/l) und Patient 10 noch einen geringen Anstieg aufweisen konnte, wurde bei den Patienten 7 und 8 nach Furosemidgabe sogar geringere A-II-Konzentrationen gemessen. (Tab.6).

3.5.7. Aldosteronkonzentrationen vor Furosemidgabe

Die mittleren Aldosteronkonzentrationen vor dem Test wurden mit 217,17±29,5 ng/l gemessen. Die Mittelwerte der Männer, Frauen und nicht-nephrektomierten Transplantierten unterschieden sich davon nicht, während die Konzentrationen der nephrektomierten Patienten mit 195,75±35,4 ng/l geringfügig, aber nicht signifikant niedriger waren. (Abb.3,4,5, Tab.7).

3.5.8. Aldosteronkonzentrationen nach Furosemidgabe

Nach dem Test waren die Mittelwerte für die Gesamtheit der Patienten auf 809,80±145,5 ng/l angestiegen ($p<0,001$). (Abb.8). Die Konzentrationen der anderen Gruppen wichen davon wiederum nicht nennenswert ab, mit Ausnahme der nephrektomierten Patienten, die lediglich 559,75±77,3 ng/l aufwiesen. (Abb.3,4,5, Tab.7).

3.5.9. Stimulationsverhalten

Nach Injektion von Furosemid wurden bei allen Patienten bis auf Nr.20 höhere Aldosteronkonzentrationen gemessen als zuvor. Das Ausmaß der Stimulationsfähigkeit variierte jedoch bei den einzelnen Patienten zwischen 65,0 und 1854,0 ng/l. Eine Ausnahme davon machte Patient 20, bei dem die Aldosteronkonzentration nach dem Test 104,0 ng/l betrug und damit von ursprünglich 170,0 ng/l um 66,0 ng/l abgefallen war.
Am besten ließ sich Patient 4 stimulieren, der einen Anstieg von 265,0 auf 2119,0 ng/l aufwies. (Tab.6).
Beim statistischen Vergleich ergaben sich zwischen Männern und Frauen keine wesentlichen Unterschiede. Die Stimulierbarkeit war sowohl bei den Männern ($p<0,001$) als auch bei den Frauen ($p<0,05$) signifikant.
Die Reaktion auf Furosemid war bei der nicht-nephrektomierten Gruppe mit 541,84 ng/l eindeutig besser als bei den Nephrektomierten mit 364,00 ng/l. (Abb.5, Tab.7).
So war der Anstieg für die nicht-nephrektomierten Patienten signifikant ($p<0,001$), nicht aber für die nephrektomierten Transplantierten.

3.5.10. Beziehungen von Renin, Angiotensin II und Aldosteron

Vor der Furosemidapplikation wurden keine Korrelationen zwischen den Reninaktivitäten und den Angiotensinkonzentrationen bzw. zwischen den Angiotensin- und Aldosteronkonzentrationen festgestellt.
Nach der Stimulation zeigte sich jedoch eine stastistisch signifikante Abhängigkeit der Angiotensinkonzentrationen von den Reninaktivitäten ($p<0,01$). (Abb.9). Außerdem konnte eine Korrelation der Anstiege dieser beiden Substanzen festgestellt werden ($p<0,001$). (Abb.10).
Im Gegensatz dazu fanden sich derartig enge Zusammenhänge zwischen den Angiotensin- und Aldosteronkonzentrationen nicht. Lediglich für den Anstieg dieser beiden Hormone ließ sich eine Signifikanz berechnen ($p<0,05$). (Abb.11).

3.5.11. Abhängigkeit der Reninaktivitäten von anderen Parametern

In Abhängigkeit vom Anstieg der Kreatinin-Clearance nahm das Ausmaß der Reninstimulation signifikant zu ($p<0,01$). (Abb.12). Ebenso stieg die Reninaktivität nach Furosemidapplikation an, je höher die Clearance war ($p<0,01$). (Abb.13).
Als weiteres Ergebnis konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Kreatininwerte und dem Zeitraum seit der Transplantation festgestellt werden ($p<0,001$). (Abb.14).

Pat.	G	Alter	DDauer	Nex	TP	Z.s.TP	Niere	HLA	Grunderkrank
1	1	40	14	-	9.76	15	k	*	c. GN
2	1	37	7	-	3.75	33	k	4	c. GN
3	1	33	13	-	7.75	29	v	4	MNS
4	2	36	5	-	10.77	2	v	4	c. GN
5	1	54	63	-	7.78	2	k	2	c. PN
6	1	33	15	-	8.75	28	k	2	c. GN
7	1	40	15	7.75	10.74	38	k	3	c. GN
8	1	38	4	8.68	12.68	108	v	4	c. GN
9	2	20	3	-	1.76	23	k	*	f. Np
10	2	32	59	7.69	3.74	45	k	*	c. GN
11	2	21	21	-	8.75	28	k	2	c. GN
12	2	34	10	-	9.76	15	v	4	c. PN
13	2	16	20	-	3.77	9	k	*	c. GN
14	1	34	1	-	9.77	3	v	5	c. GN
15	2	25	12	-	6.76	18	v	5	c. GN
16	2	50	8	4.75	6.76	18	k	2	c. PN
17	1	32	21	-	12.76	12	k	4	c. GN
18	1	24	20	-	4.78	2	v	5	c. GN
19	1	27	26	-	4.77	15	k	*	c. GN
20	2	26	25	-	3.77	15	k	*	c. GN
21	2	23	24	-	11.73	61	k	*	c. PN

Tabelle 1: Wichtige Daten der Patienten vor und nach der Transplantation bis zum Zeitpunkt der Untersuchung (G=Geschlecht, 1=männl., 2=weibl., DDauer=Dialysedauer in Mon., Nex=Nephrektomie, TP=Transplantation, Z.s.TP =Zeit seit TP in Mon., k=Kadaverniere, v=Verwandtenspende, c.GN=chron. Glomerulonephritis, PN=Pyelonephritis, MNS=maligne Nephrosklerose, f.Np=familiäre Nephropathie)

	Ges.-Pop.	Männer	Frauen	N1	N2
	n=21	n=11	n=10	n=17	n=4
KGv (kg)	59,5±2,54	65,9±1,73	52,3±2,38	59,3±2,62	60,1±2,52
KGp (kg)	67,1±2,58	71,4±2,21	62,3±2,65	67,4±2,49	65,9±3,33

Tabelle 2: Körpergewicht vor und nach Transplantation bei den einzelnen Gruppen; (N1=nicht-nephrektomierte, N2=nephrektomierte Transplantierte)

Pat.	G	MAPv	MAPp	Hgbv	Hgbp	KGv	KGp
		(mm Hg)		(g/dl)		(kg)	
1	1	160,8	97,2	7,7	16,2	73,7	85,0
2	1	161,6	115,1	8,6	13,0	72,4	78,0
3	1	168,7	107,2	6,3	18,6	62,1	70,1
4	2	163,0	95,8	8,0	13,2	67,5	72,5
5	1	130,1	114,4	8,7	13,6	57,0	59,6
6	1	161,5	97,2	8,4	16,6	62,1	72,0
7n	1	178,7	130,1	9,6	12,0	55,5	60,2
8n	1	197,3	102,9	9,4	10,6	65,6	69,2
9	2	97,2	95,8	4,7	13,1	46,0	58,0
10n	2	197,3	94,4	5,8	13,5	46,8	49,0
11	2	138,7	87,2	6,5	9,6	40,4	47,8
12	2	134,4	89,4	7,9	13,6	44,0	65,0
13	2	111,5	112,9	6,8	12,5	47,8	52,5
14	1	115,8	95,8	10,2	17,1	60,0	59,0
15	2	105,8	97,2	5,6	16,4	49,2	56,8
16n	2	130,1	121,5	7,6	12,6	72,5	85,1
17	1	121,5	121,5	8,3	11,1	81,0	90,0
18	1	97,2	91,5	7,6	10,7	66,0	67,4
19	1	101,5	97,2	7,1	14,9	69,7	75,2
20	2	97,2	97,2	9,6	16,2	60,0	75,1
21	2	*	114,4	*	6,8	*	61,5

Tabelle 3: Mittlerer arterieller Druck (MAP), Hämoglobingehalt (Hbg) und Körpergewicht (KG) vor und nach Transplantation (n=nephrektomiert)

	Ges.-Pop.	Männer	Frauen	N1	N2
K.-Cl. (ml/min)	96,4±8,32	100,3±6,31	91,7±9,45	101,7±7,03	75,3±9,73
Kreat. (mg/dl)	1,4±0,13	1,3±0,09	1,4±0,15	1,3±0,11	1,9±0,15
Na (mval/l)	142,1±0,74	142,8±0,85	141,3±0,57	141,5±0,72	144,5±0,57
K (mval/l)	4,2±0,11	4,2±0,13	4,2±0,11	4,1±0,09	4,6±0,17
Ca (mval/l)	5,0±0,11	4,9±0,04	5,0±0,15	5,0±0,11	4,7±0,04
Phos (mg/dl)	3,8±0,17	3,8±0,13	3,7±0,22	3,6±0,15	4,4±0,17
H-N (mg/dl)	20,5±2,75	16,6±1,18	24,8±3,64	18,7±2,62	28,3±3,08

Tabelle 4: Kreatinin-Clearance, Elektrolyte, Phosphat und Harnstoff-N zum Zeitpunkt der Untersuchung bei den einzelnen Gruppen (N1=nicht nephrektomierte, N2=nephrektomierte Transplantierte)

Pat.	G	K.-Cl (ml/min)	Kreat (mg/dl)	H-N	Na (mval/l)	K	Ca	Phos (mg/dl)
1	1	90	1,1	15	142	3,6	5,3	4,1
2	1	70	1,3	12	150	4,6	4,9	3,5
3	1	95	1,3	19	146	4,2	5,1	3,6
4	2	98	1,0	13	140	3,8	4,7	3,5
5	1	*	1,1	12	139	4,5	5,1	4,4
6	1	151	1,1	12	143	3,5	5,0	2,9
7n	1	76	1,6	25	147	5,2	4,5	4,3
8n	1	54	2,6	28	144	5,1	4,8	3,8
9	2	166	0,9	17	140	4,4	4,9	3,8
10n	2	34	2,3	47	146	4,4	4,5	5,6
11	2	39	1,6	42	138	4,9	4,4	3,5
12	2	85	0,9	18	144	4,0	6,9	1,7
13	2	68	1,2	18	142	3,7	4,8	3,7
14	1	118	1,2	17	141	3,8	5,1	3,1
15	2	83	0,9	11	144	4,2	5,5	2,9
16n	2	134	1,0	13	141	3,5	4,9	3,9
17	1	137	1,1	15	136	3,8	4,7	3,7
18	1	*	1,1	12	140	3,9	4,9	4,8
19	1	83	1,1	16	140	3,8	4,8	3,3
20	2	116	1,4	13	139	4,3	5,0	4,3
21	2	*	3,0	56	139	4,9	4,6	4,5

Tabelle 5: Kreatinin-Clearance, Kreatinin, Harnstoff-N und Elektrolyte zum Zeitpunkt der Untersuchung (n=nephrektomiert, G=Geschlecht, 1=männl., 2=weibl.)

Pat.	G	Renv	Renp	AIIv	AIIp	Aldv	Aldp
		(ng/ml/h)		(ng/l)		(ng/l)	
1	1	2,2	4,4	21,3	28,3	233	516
2	1	2,1	1,6	6,3	4,7	98	163
3	1	1,4	2,7	10,3	23,3	109	377
4	2	1,4	4,1	9,8	15,2	265	2119
5	1	0,9	3,0	5,3	7,1	494	1365
6	1	11,4	18,1	11,8	21,0	*	*
7n	1	0,5	1,0	9,0	8,7	114	159
8n	1	2,7	3,1	9,3	7,0	354	594
9	2	3,1	5,6	6,1	8,9	124	718
10n	2	1,3	2,8	11,5	12,7	163	527
11	2	2,0	3,2	7,9	11,8	539	1481
12	2	0,6	2,9	6,5	18,3	*	*
13	2	0,9	1,1	7,4	8,6	*	*
14	1	2,2	8,0	9,7	27,8	184	1052
15	2	0,8	4,0	8,5	16,2	160	236
16n	2	0,4	5,7	2,3	15,5	152	959
17	1	4,1	14,6	11,0	30,6	186	1429
18	1	4,5	9,4	8,9	34,4	205	1882
19	1	4,8	9,2	12,1	18,3	207	295
20	2	1,6	2,0	9,6	12,7	170	104
21	2	1,8	3,8	12,2	12,3	152	600

Tabelle 6: Reninaktivitäten, A-II- und Aldosteron-Konzentrationen vor und nach Stimulation (n=nephrektomiert, G=Geschlecht, 1=männl., 2=weibl.)

	Ges.-Pop.	Männer	Frauen	N1	N2
Renv	2,41± 0,53	3,35± 0,66	1,39± 0,17	2,69± 0,56	1,23± 0,23
Renp	5,25± 0,96	6,83± 1,22	3,52± 0,32	5,75± 1,03	3,15± 0,42
Angiov	9,37± 0,81	10,45± 0,91	8,18± 0,63	9,69± 0,81	8,03± 0,87
Angiop	16,35± 1,84	19,20± 2,34	13,22± 0,68	17,62± 1,92	10,98± 0,84
Aldov	217,17± 29,48	218,41± 28,82	215,63± 32,30	223,29± 31,28	195,75± 25,35
Aldop	809,80±145,45	783,24±143,17	843,00±157,80	881,24±157,85	559,75± 77,25
DRen	2,84± 0,58	3,48± 0,72	2,13± 0,32	3,05± 0,60	1,93± 0,26
DAngio	6,98± 1,64	8,75± 2,04	5,04± 0,99	7,93± 1,64	2,95± 1,52
DAldo	507,97±132,78	513,48±133,19	501,90±139,51	541,84±143,51	364,00± 76,25

Tabelle 7: Mittelwerte und SEM für Renin (ng/ml/h), Angiotensin II (ng/l) und Aldosteron (ng/l) vor und nach Furosemidapplikation bei den einzelnen Gruppen (N1=nicht nephrektomierte Transplantierte, N2=nephrektomierte Transplantierte).
Außerdem ist die Differenz der Werte vor und nach Stimulation angegeben (DRen, DAngio, DAldo).

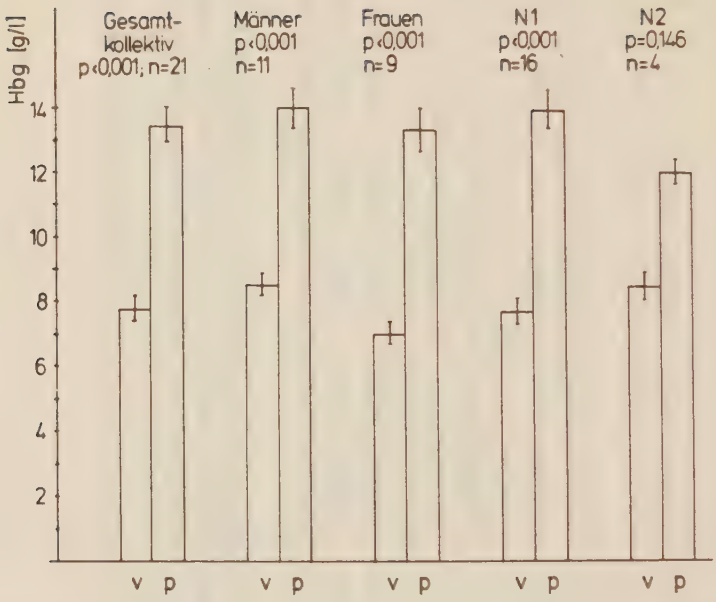


Abbildung 1: Hämoglobingehalt in g/dl bei den einzelnen Gruppen vor (v) und nach (p) der Transplantation

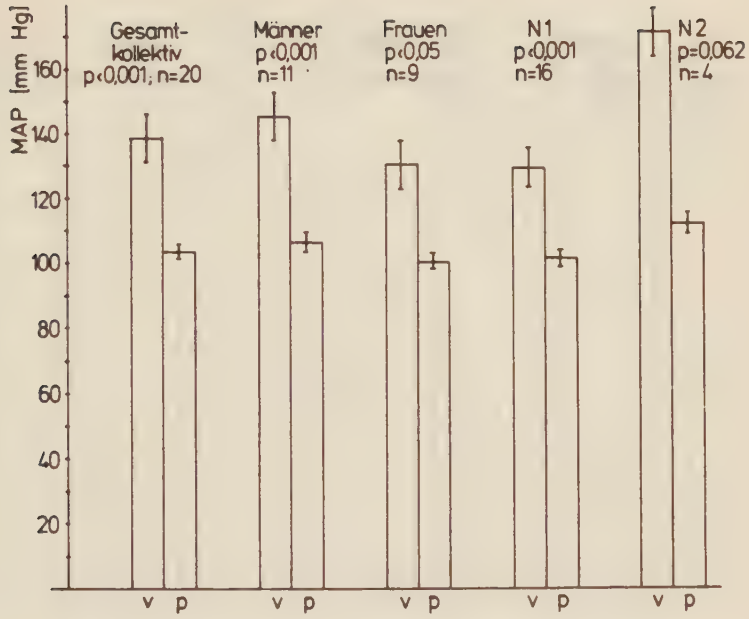


Abbildung 2: Mittlerer arterieller Druck (MAP) in mm Hg bei den einzelnen Gruppen vor (v) und nach (p) der Transplantation

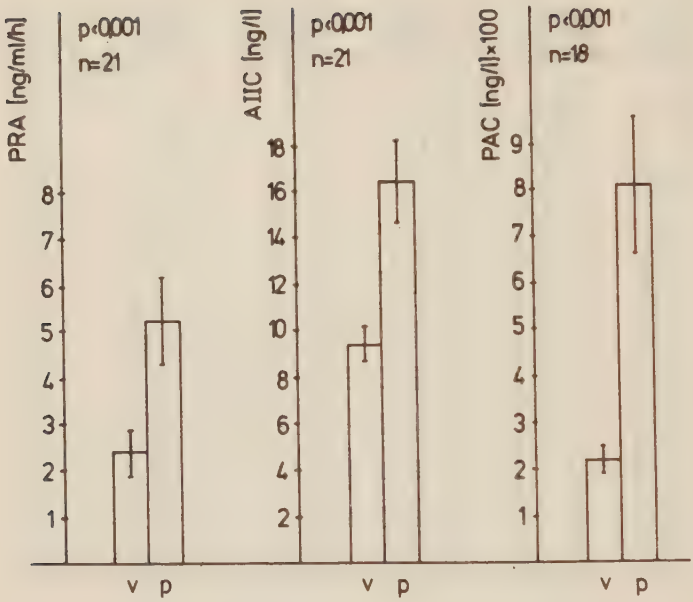


Abbildung 3: Reninaktivitäten, Angiotensin-II- und Aldosteron-Konzentrationen bei der Gesamtpopulation vor (v) und nach (p) Stimulation

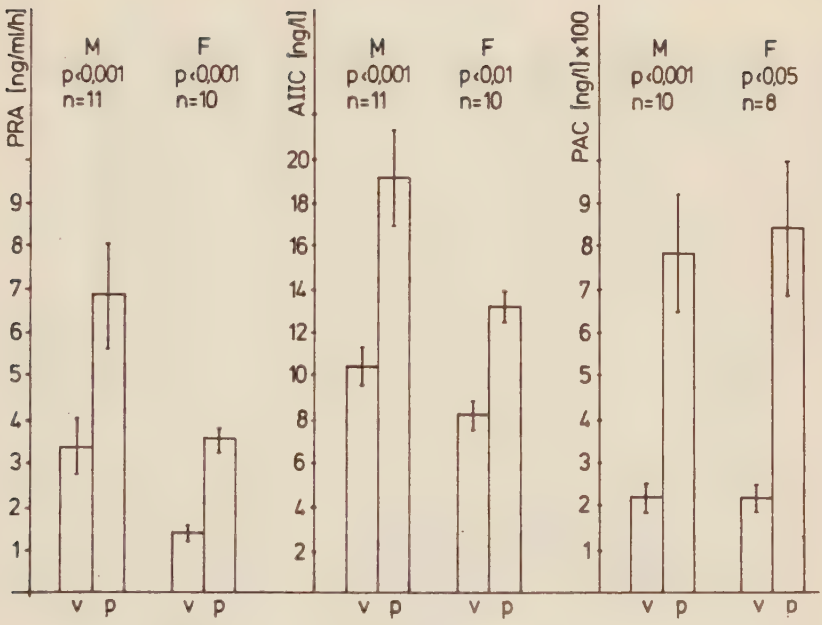


Abbildung 4: Reninaktivitäten, Angiotensin-II- und Aldosteron-Konzentrationen bei Männern und Frauen vor (v) und nach (p) Stimulation

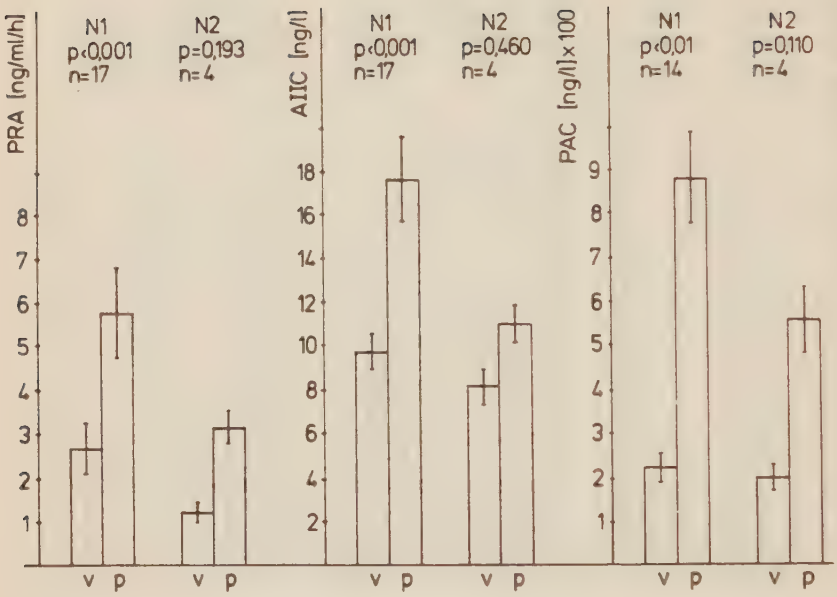


Abbildung 5: Reninaktivitäten, Angiotensin-II- und Aldosteron-Konzentrationen bei nicht-nephrektomierten (N1) und nephrektomierten (N2) Transplantierten vor (v) und nach (p) Stimulation

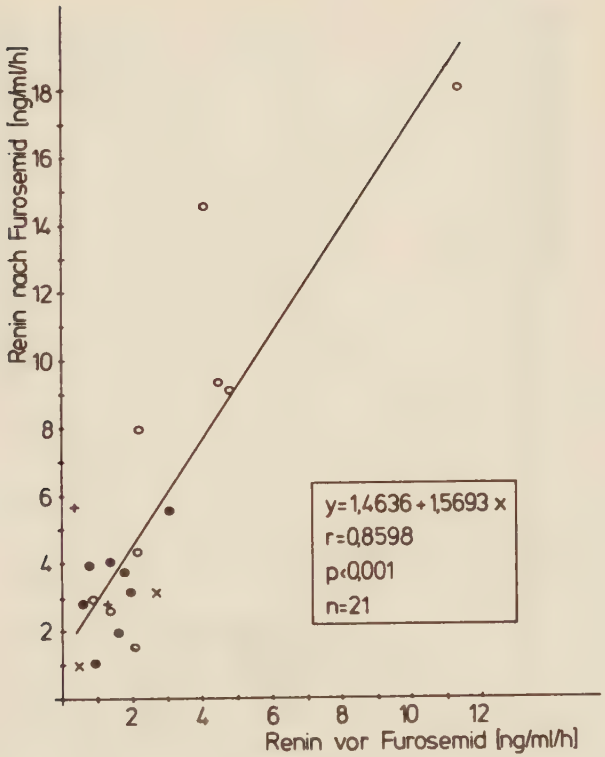


Abbildung 6: Reninaktivitäten nach Furosemidgabe in Abhängigkeit von den Reninaktivitäten vor Furosemidgabe

Hier und bei allen weiteren Abbildungen:

o = nicht-nephrektomierte Männer
• = nicht-nephrektomierte Frauen
x = nephrektomierte Männer
+ = nephrektomierte Frauen

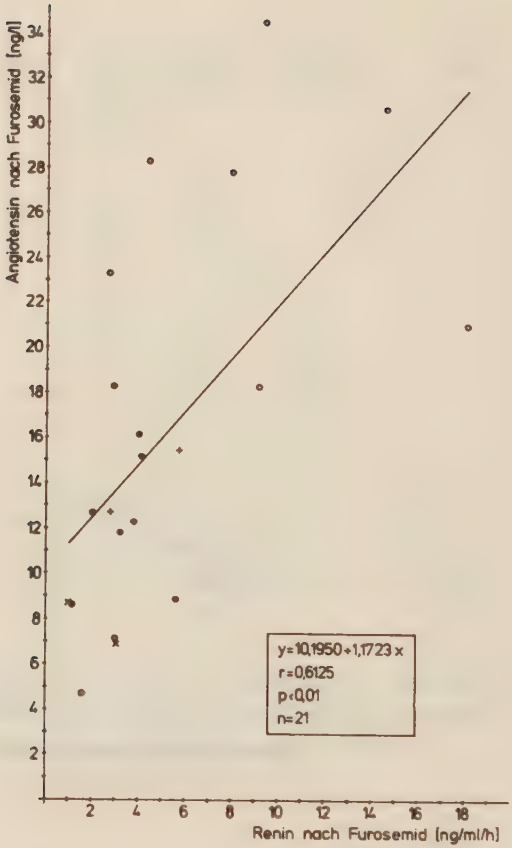


Abbildung 7: Angiotensin-II-Konzentrationen nach Furosemidgabe in Abhängigkeit von den Angiotensin-II-Konzentrationen vor Furosemidgabe

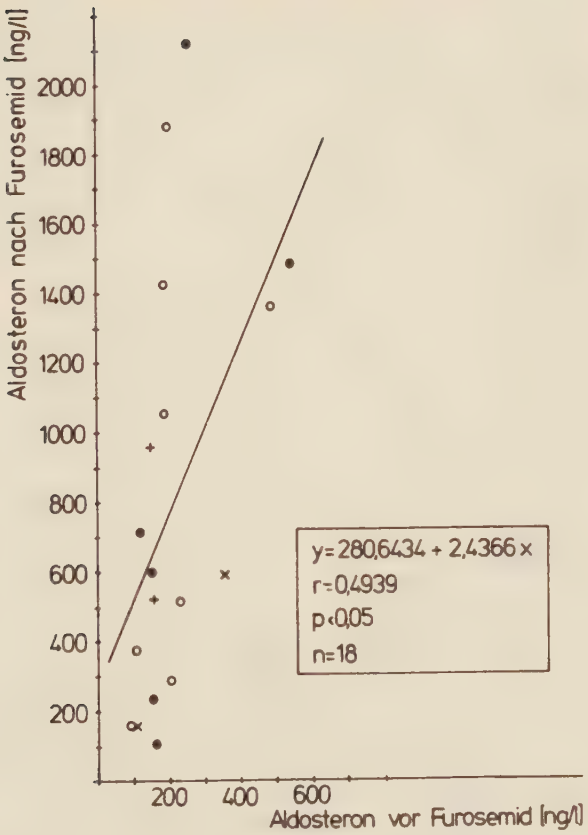


Abbildung 8: Aldosteronkonzentrationen nach Furosemidgabe in Abhängigkeit von den Aldosteronkonzentrationen vor Furosemidgabe

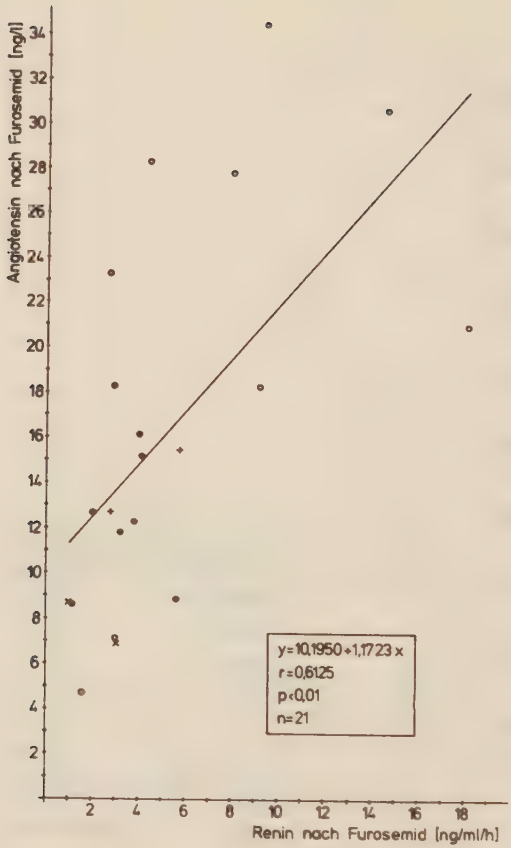


Abbildung 9: Abhängigkeit der Angiotensin-II-Konzentrationen von den Reninaktivitäten nach Stimulation

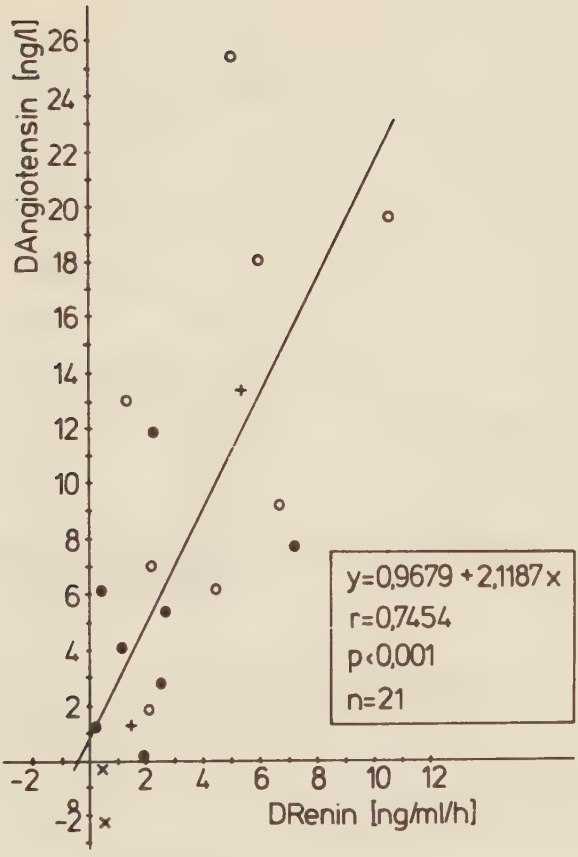


Abbildung 10: Abhängigkeit des Angiotensinanstiegs (DAngio) vom Reninanstieg (DRen) nach Stimulation

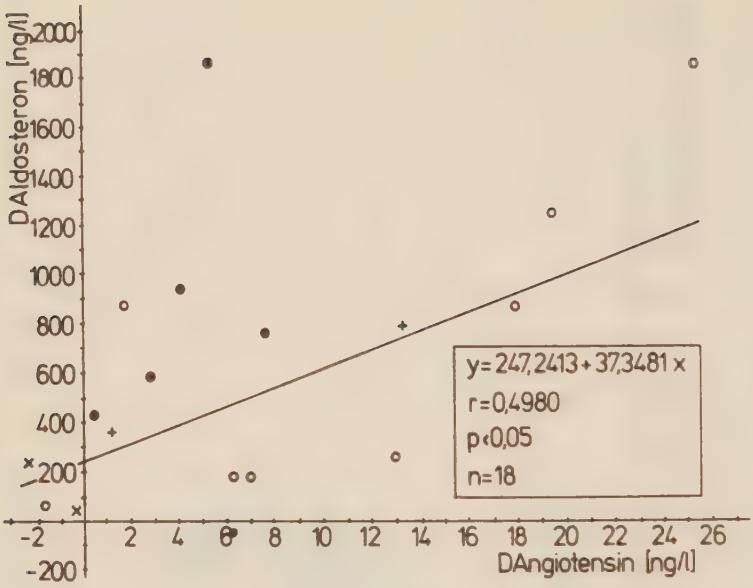


Abbildung 11: Abhängigkeit des Aldosteronanstiegs (DAldo) vom Angiotensinanstieg (DAngio) nach Stimulation

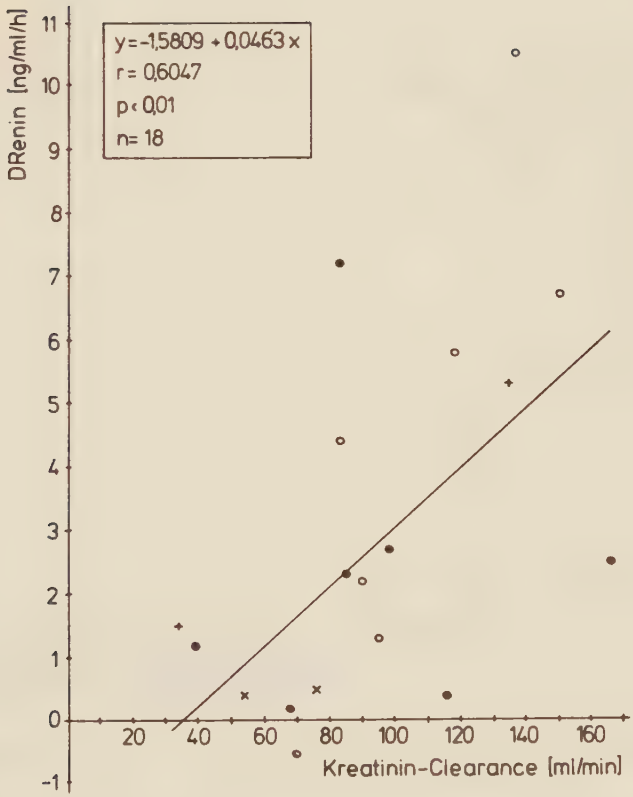


Abbildung 12: Reninstimulation in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance

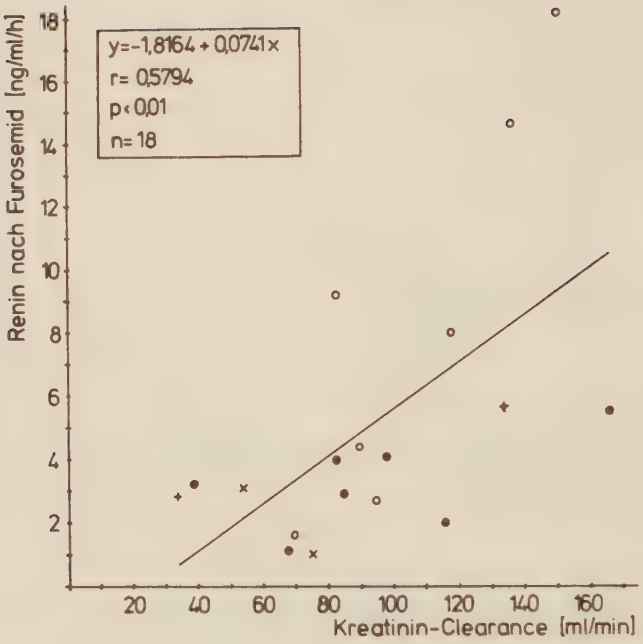


Abbildung 13: Reninaktivitäten nach Stimulation in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance

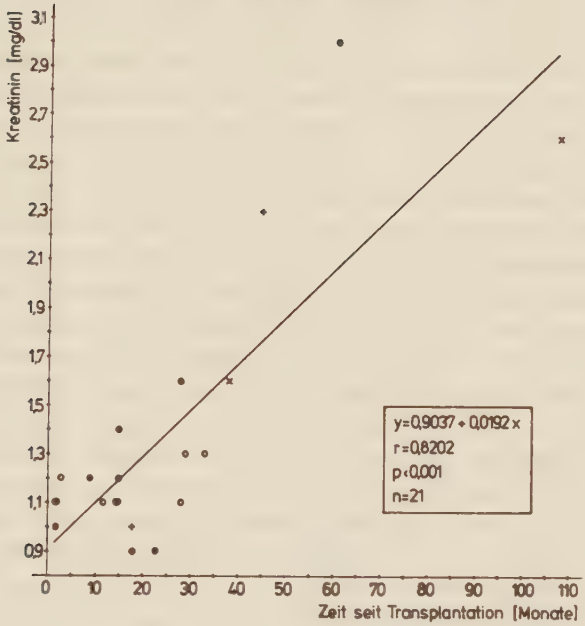


Abbildung 14: Kreatininwerte in Abhängigkeit von der Zeit nach Transplantation

4. Diskussion

4.1.1. Verhalten der Reninaktivitäten nach Furosemidgabe

Die vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß unter der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patienten nach Nierentransplantation ein signifikanter Anstieg der Reninaktivitäten im Plasma erfolgt. Es ist bekannt, daß sowohl bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz als auch bei gesunden Personen durch die intravenöse Verabreichung von Furosemid eine Stimulation der Reninsekretion zu erreichen ist (FRASER et al., PADFIELD et al., ROSENTHAL et al.). Dies konnte auch experimentell an Hundeversuchen beobachtet werden (BROWN et al., BAILIE et al.). DEILMANN gelangte bei nierentransplantierten Patienten mit verbliebenen insuffizienten Nieren unter Natriumentzug zu ähnlichen Resultaten.
Der Mechanismus der Reninfreisetzung nach Furosemidapplikation ist in seinen Einzelheiten noch unklar. Wahrscheinlich kommt der Anstieg der Reninsekretion aber sowohl über eine Sympathikus-Stimulation der Niere, über eine direkte hämodynamische Wirkung durch Furosemid auf das venöse Kreislaufsystem, als auch durch den Natriumverlust über die Niere direkt zustande.
Beim Gesamtkollektiv unserer Patienten stellten wir nach Injektion von 40 mg Furosemid einen Anstieg der Reninaktivitäten von 2,4 auf 5,3 ng/ml/h fest, was einem Anstieg um etwa 120% entspricht.
Die hier untersuchten Patienten konnten in zwei Gruppen eingeteilt werden. Es wurden einmal Patienten untersucht, bei denen zur transplantierten Niere zusätzlich die alten Nieren noch vorhanden waren, und eine Gruppe von vier Patienten, bei denen vor der erfolgreichen Nierentransplantation die eigenen insuffizienten Nieren entfernt worden waren. Beide Gruppen zeigten einen deutlichen Anstieg der Reninaktivitäten, wenn auch bei den nur vier Patienten mit Zustand nach bilateraler Nephrektomie und Nierentransplantation eine statistische Sicherung nicht erfolgen konnte. Da alle nephrektomierten Transplantierten jedoch deutliche Reninaktivitäten vor und nach Stimulation aufwiesen, wenngleich diese im Vergleich zu den anderen Patienten um die

Hälfte niedriger waren, erscheint die Bildung von Renin in den Transplantatnieren wahrscheinlich, obwohl Benesath et al. (1971) mit ihren Versuchen an unilateral splanchnektomierten Hunden zeigen konnten, daß bei denervierten Nieren infolge supprimierter Reninsekretionsraten zwar geringere Reninaktivitäten vorhanden sind als bei innervierten Nieren, nach Stimulation mit Furosemid aber der Reninanstieg auf der denervierten Seite supprimiert ist.
Unterschiede fanden sich auch bei weiteren Untersuchungen an nierentransplantierten Patienten, bei denen sowohl unter Normalbedingungen (POPOVTZER et al.) als auch bei Orthostaseversuchen (PEDERSEN und KORNERUP) jeweils bei den zusätzlich nephrektomierten Patienten geringere Reninaktivitäten gemessen wurden. LINAS et al. stellten fest, daß die Transplantatnieren deutlich weniger Renin sezernieren als die Eigennieren. Auf Grund des Stimulationsverhaltens bei unseren Patienten erscheint es dennoch unwahrscheinlich, daß es sich hier um eine Aktivität von "Pseudo-Renin" handelt, wie sie in verschiedenen Organen wie z.B. im Uterus (GEELHOED et al., SKINNER et al.) oder in den Arterienwänden (GOULD et al.) gefunden wurden.
Im Ausmaß der Stimulierbarkeit zeigten die einzelnen Patienten Unterschiede. In wenigen Fällen wurde nur ein geringer Anstieg oder sogar ein Reninabfall beobachtet. Dies trifft vor allem auf solche Patienten zu, die bereits niedrige Ausgangsaktivitäten hatten, und stimmt auch mit den Ergebnissen von KÜPPERS et al. (1977) und PADFIELD et al. überein, die bei einem Teil ihrer untersuchten Hypertoniker ebenfalls erniedrigte oder gering stimulierbare Reninaktivitäten fanden.
Zwischen der Stimulationsfähigkeit und den Reninaktivitäten vor Furosemidgabe zeigte sich eine signifikante Korrelation, wobei diejenigen Patienten mit bereits hohen Ausgangsaktivitäten wesentlich besser stimulierbar waren als die Patienten mit geringen Ausgangsaktivitäten.

4.1.2. Faktoren, die die Reninfreisetzung bei Transplantierten beeinflussen

Es muß offen bleiben, welche Faktoren letztlich bei Nieren, die chronisch entzündlich verändert sind und als "Schrumpfnieren" anzusehen sind und deren Ausscheidungsfunktion nahezu aufgehoben ist, die Reninausschüttung stimulieren bzw. kontrollieren.
Es ist damit zu rechnen, daß sowohl die verminderte Durchblutung, die veränderte Natrium-Rückresorption als auch die ß-Rezeptorenstimulation die Reninsekretion derartiger Nieren steuern könnten.
LADEFOGED et al. führten die unterschiedlichen Reninaktivitäten bei Transplantierten nach Nephrektomie einerseits und solchen mit belassenen eigenen Nieren andererseits auf die unterschiedliche Menge an Nierengewebe zurück, da er bei seinen Untersuchungen an Transplantierten in allen Nieren Reninaktivitäten nachweisen konnte, wenn auch in unterschiedlichen Konzentrationen.
Dies könnte so gedeutet werden, daß die in den insuffizienten Nieren vorhandenen intakten Nephren jetzt einer weniger starken osmotischen Diurese (BRICKER und FINE) ausgesetzt sind als vor der Transplantation, so daß ein geändertes Natriumangebot am distalen Tubulus wirksamer werden kann.
Die Untersuchungen von KOTCHEN et al., die die Existenz von normalen granulahaltigen juxtaglomerulären Zellen selbst in extrem sklerosierten Nieren nachwiesen, bestätigen diese Annahme.
Da Renin in solchen Zellen gebildet wird (NAIRN et al.) könnte sich eine verminderte Durchblutung der Nephren durch die Sklerosierung der Glomerula und die damit quantitativ und qualitativ geänderte Urinproduktion der Einzelnephren direkt fördernd auf eine Reninfreisetzung auswirken. Außerdem muß die hohe Diureseleistung der verbliebenen intakten Nephren (BRICKER und FINE) in Betracht gezogen werden, die sozusagen für die zugrundegegangenen Zellen die Funktion durch "Hypertrophie" mitübernehmen.
Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß durch die ß-Blockade infolge der fehlenden Innervation als Basisstimulation der Transplantatniere auch die Freisetzung von Renin gehemmt werden kann, was auch als Faktor für die verminderten Reninaktivitäten bei den nephrektomierten Transplantierten im Vergleich zu den nicht-

nephrektomierten Patienten bewertet werden könnte. Bei transplantierten Patienten, denen gleichzeitig ß-Blocker und Furosemid verabreicht wurden, konnte eine Hemmung der Reninfreisetzung beobachtet werden (ATTMAN et al.). KLEIN gelangte bei seinen Untersuchungen an Niereninsuffizienten bei gleichen Bedingungen ebenfalls zu solchen Ergebnissen.
Die Auswirkungen der fehlenden sympathischen Innervation auf die Niere versuchten bereits zahlreiche Autoren zu klären. Dabei zeigte sich, daß die Steuerung mehreren Faktoren wie der Natrium-Reabsorption, dem tubulären Transport, der Natriurese und der Filtration, die alle die Reninfreisetzung direkt oder indirekt beeinflussen, unterliegt.
BLAKE und JURF führten die Abnahme der Natrium-Reabsorption nach Denervation unabhängig von der glomerulären Filtrationsrate entweder auf einen direkten Effekt auf den tubulären Transport oder auf eine Umverteilung der Filtration auf Nephren mit geringerer reabsorptiver Kapazität zurück.
BONJOUR et al. sahen die gesteigerte Diurese ebenfalls als Folge eines veränderten Natrium-Transports und nicht nur als Folge einer vermehrten Filtration an.
In die gleiche Richtung weisen die Untersuchungen von BENCSATH et al. (1976), bei denen nach Denervation ein verstärkter Urinfluß und eine erhöhte Natrium-Ausscheidung im Vergleich zu intakten Nieren beobachtet wurde.
Bezüglich der Reninfreisetzung stellt sich hier die Frage, ob die fehlende ß-Stimulation oder ob andere gegenregulierende Parameter wie die vermehrte Natrium-Exkretion infolge verminderter tubulärer Reabsorption den entscheidenden Reiz darstellen.
JOHNSON et al. stellten bei ihren Versuchen an Hunden fest, daß sowohl Stimulation mit Katecholaminen als auch die renale Innervation einen direkten Einfluß auf die juxtaglomerulären Zellen und die renalen Barorezeptoren ausüben und dadurch zu einer Reninfreisetzung führen. Nach Ausschaltung der Barorezeptoren durch eine Papaverin-Infusion war Renin jedoch nicht mehr mit allen Katecholaminen stimulierbar. Dadurch wird deutlich, daß die ß-Blockade zwar einen Einfluß auf die Reninfreisetzung ausübt, aber nicht den entscheidenden Faktor allein darstellt, und daß der Regulationsmechanismus in seiner Komplexität bisher noch

nicht geklärt ist.
Daß die ß-Innervation und die ß-Blockade die Reninsekretion einer insuffizienten Niere beeinflussen können, geht aus den Untersuchungen von KLEIN an Niereninsuffizienten hervor, da er bei ß-Blockade eine Abnahme der Reninsekretion und eine verminderte Stimulationsfähigkeit feststellte.
Ein nicht unerheblicher Beitrag für die Beeinflussung des RAAS bei Transplantierten kommt der verabreichten Medikation zu.
Unter der ständigen Verabreichung von Azathioprin bei Transplantierten muß wahrscheinlich mit einer toxischen Leberschädigung und infolgedessen mit einer Störung der Reninsubstrat-Synthese gerechnet werden, was zu einer meßbaren Verminderung der Reninaktivitäten führen könnte.
Auch von Glukokortikoiden wurde ein hemmender Einfluß auf die Sekretion von Renin diskutiert, da HAUGER-KLEVENE et al. bei Ratten nachweisen konnten, daß eine ACTH-Infusion mit einem Reninanstieg verbunden ist, während bei gleichzeitiger Gabe von Glukokortikoiden der Reninanstieg unterdrückt wurde.
Schließlich muß an dieser Stelle noch der Einfluß der in der Niere gebildeten Prostaglandine erwähnt werden, die die Reninsekretion beeinflussen (WERNING et al., 1970 und 1971). Wie sich dies in unterschiedlicher Weise bei nephrektomierten und nicht nephrektomierten Transplantierten auswirkt, und welchen Einfluß "Schrumpfnieren" dabei haben, ist bislang noch ungeklärt.

4.2. Verhalten der Angiotensin-II-Konzentration nach Furosemidgabe

Analog zum Reninanstieg stellten wir sowohl bei den nicht-nephrektomierten als auch bei den nephrektomierten Transplantierten einen signifikanten AII-Anstieg fest. Der Anstieg der Angiotensin-II-Konzentration verläuft bei den meisten Patienten parallel zum Anstieg der Reninaktivitäten.
Vor der Furosemidapplikation ergab sich bei unseren transplantierten Patienten keine Korrelation zwischen den Reninaktivitäten und den Angiotensin-II-Konzentrationen. Damit stimmen unsere Untersuchungen auch mit den Ergebnissen von ARMBRUSTER et

al. und PEDERSEN et al. überein. Weiter konnten SCHNURR und KÜPPERS zeigen, daß bei gesunden Versuchspersonen nach der Verabreichung eines Diuretikums ein deutlicher Anstieg des Korrelationskoeffizienten zwischen den Reninaktivitäten und den Angiotensin-II-Konzentrationen beobachtet werden kann. Dies entspricht den hier vorgelegten Untersuchungen, bei denen vor der Furosemidgabe keine Abhängigkeit, nach Furosemidgabe jedoch eine Abhängigkeit der AII-Konzentrationen von den Reninaktivitäten nachweisbar ist.
Die signifikante Korrelation zwischen den Reninaktivitäten und den AII-Konzentrationen nach Verabreichung von Furosemid kann als Zeichen dafür gewertet werden, daß bei Transplantierten ganz unabhängig von der Nierenfunktion und der Medikation doch eine Abhängigkeit der AII-Konzentrationen von den Reninaktivitäten besteht, und daß somit ein funktionierendes Renin-Angiotensin-System nach der Stimulation vorliegt (s. auch KEOGH et al.). Möglicherweise spielen verschiedene, in unserem Versuchsansatz nicht erkennbare Faktoren bei der hier manifesten unterschiedlichen Kinetik eine Rolle. Soweit bei den vier Fällen erkennbar, scheinen sich bei den nephrektomierten Transplantierten ähnliche Verhältnisse abzuzeichnen.

4.3. Verhalten der Aldosteronkonzentrationen nach Furosemidgabe

Ebenso wie die Reninaktivitäten und die AII-Konzentrationen waren die Aldosteronkonzentrationen nach Furosemidgabe signifikant angestiegen.
Bei unseren Untersuchungen stellten wir jedoch weder vor noch nach Furosemidinjektion eine signifikante Korrelation zwischen den AII- und den Aldosteronkonzentrationen fest. Demnach scheint die Regulation der Aldosteronsekretion durch AII bei Transplantierten von anderen Faktoren mitbeeinflußt zu werden. Dadurch wird auch die Annahme von SAMPSON et al. bestätigt, daß der Stellenwert des AII bei der Stimulation und Regulation der Aldosteronsekretion bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation im Vergleich zu Normalpersonen (MICHELAKIS und HORTON, SAMPSON et al.) geändert zu sein scheint und nicht oder wenig-

stens nicht überwiegend unter der Kontrolle des Renin-Angiotensin-Systems steht.
Es muß zunächst offen bleiben, welchen Einfluß die einzelnen Faktoren, die die Aldosteronsekretion beeinflussen, bei unseren Patienten haben.
Hier muß der Einfluß der ACTH-Suppression auf die Aldosteronsekretion durch die chronische Behandlung mit Steroiden in Betracht gezogen werden, da unter normalen Bedingungen eine ACTH-Verabreichung einen Aldosteronanstieg bewirkt (GANONG et al.).
An hypophysektomierten Hunden konnte gezeigt werden, daß eine vollständige ACTH-Suppression mit einer Abnahme der Aldosteronsekretion einhergeht (DAVIS et al. 1960). Zum gleichen Ergebnis gelangten auch LEE et al. bei hypophysektomierten Ratten.
Da jedoch trotz Hypophysektomie ein induzierter akuter Blutverlust eine Stimulation der Aldosteronsekretion bewirkte (DAVIS et al. 1960), erscheint die Bedeutung des ACTH für die Regulation des Aldosterons nicht in allen Fällen erstrangig zu sein.
Unklar ist, ob die ständige Verabreichung von Immunsuppressiva einen hemmenden Einfluß auf die Aldosteronsekretion hat, da die Immunsuppressiva eine Proliferationshemmung bestimmter Zellen in der Nebennierenrinde bewirken oder anderweitige Wirkungen auf die Nebennierenrinde entfalten könnten.
Ein weiterer vom RAAS unabhängiger Faktor, der die Aldosteronsekretion bei unseren Untersuchungen beeinflussen könnte, ist der Natrium- bzw. Kaliummangel nach Furosemidgabe. Nach BLAIR-WEST et al. ist damit zu rechnen, daß ein Natriumentzug auch ohne Vermittlung des Renin-Angiotensin-Systems zu einer Steigerung der Aldosteronsekretion führen kann.
Bei Schafen führten niedrige Natrium-Konzentrationen allein (DAVIS et al. 1963) und in Verbindung mit gleichzeitig hohen Kaliumkonzentrationen zum Aldosteronanstieg (DENTON et al.).
Die spezifische Rolle der Na- bzw. K-Konzentrationsänderungen bei insuffizienten und transplantierten Nieren ist bisher noch nicht bekannt. Wahrscheinlich sind die Auswirkungen der Natrium-Konzentrationsänderung und die Volumenänderung der Extrazellulärflüssigkeit nicht voneinander zu trennen. So könnte auch eine durch die chronische Steroidbehandlung und die teilweise eingeschränkte Nierenfunktion eine Expansion des Plasmavolumens

und damit eine Zunahme der freien Natrium-Menge zur Folge haben. Diese Veränderungen könnten in der Lage sein, die Aldosteronsekretion zu supprimieren und einen zusätzlichen Effekt zur ACTH-Suppression haben.

4.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei unseren Untersuchungen fanden sich deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei die Reninaktivitäten der Frauen vor und nach Stimulation mit Furosemid erheblich unter denen der Männer lagen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von KAPLAN et al. überein, die unter einer anderen Fragestellung sowohl bei gesunden als auch bei hypertensiven Frauen ebenfalls geringere Reninaktivitäten feststellten als bei den Männern dieser Untersuchungsreihe. Da über den Hormonstatus bei Frauen nach Nierentransplantation bisher jedoch noch keine klaren Ergebnisse vorliegen, können für die oben angeführten Unterschiede auch keine detaillierten Aussagen gemacht werden. Die Auswirkungen der Sexualhormone auf das RAAS bei Patienten, die unter chronischer Medikation mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva stehen, und deren eigene insuffiziente Nieren zusätzlich eine Rolle spielen könnten, ist bisher noch nicht untersucht.
Bei den Angiotensin- und Aldosteronkonzentrationen waren die Unterschiede dagegen nicht ausgeprägt.

4.5. Beziehungen zwischen der Nierenfunktion und dem RAAS in Abhängigkeit von der Zeit

Da für die Stimulationsfähigkeit des RAAS dem Funktionszustand der Nieren eine entscheidende Bedeutung zukommt, müssen bei der Bewertung der Ergebnisse weitere Parameter wie Blutdruck, Hämoglobingehalt und Kreatinin-Clearance in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden.
Alle Patienten befanden sich vor der Transplantation in einem eingeschränkten Allgemeinzustand, der durch Hypertonie, Anämie, Gewichtsverlust und Nierenversagen gekennzeichnet war. Bei vier

Patienten konnte trotz Gabe von Antihypertensiva in Maximaldosis der Blutdruck nicht zufriedenstellend gesenkt werden, sodaß sie beidseits nephrektomiert wurden. Nach der Transplantation wiesen die Patienten deutlich niedrigere Blutdruckwerte auf als zuvor. Dies wurde ebenfalls von PAPADIMITRIOU et al. bei Transplantierten beobachtet und kann auf eine normalisierte Regulation der Reninsekretion, sowie auf eine ausreichende Natrium- und Wasserausscheidung zurückgeführt werden.
COHEN wies ebenfalls daraufhin, daß nach Nephrektomie der Hochdruck besser einzustellen sei, da er bei transplantierten Patienten mit belassenen eigenen Nieren eine größere Häufigkeit von Hypertonie fand, obwohl die Nierenfunktion wie bei unseren Untersuchungen besser war als die der nephrektomierten transplantierten Patienten.
Nach der Transplantation fiel der mittlere arterielle Druck bei den vorher hypertonen Patienten signifikant ab und erreichte in den meisten Fällen Normwerte. Dies war zu erwarten, nachdem die vorher insuffizienten Nieren durch eine funktionsfähige Niere ersetzt wurden, wobei die Funktionsfähigkeit an den Parametern Kreatinin und Kreatinin-Clearance abzulesen ist und diese nach der Transplantation im Normbereich waren.
Mit zunehmender Zeitspanne zwischen der Transplantation und der Untersuchung zeigte sich jedoch eine signifikante Zunahme der Kreatininkonzentrationen. Das könnte als eine langsam ablaufende Abstoßungsreaktion angesehen werden, die von der immunsuppressiven Therapie nicht beeinflußt werden kann.
Dies wird auch durch die langsam abnehmende Stimulationsfähigkeit der Reninaktivitäten bei zunehmender Dauer des Zustandes nach Transplantation bestätigt.

5. Schlußfolgerungen

1. Bei nicht-nephrektomierten Patienten läßt sich nach der Transplantation die Reninsekretion durch Furosemid stimulieren, bei nephrektomierten Patienten zeigt die Reninsekretion eine ansteigende Tendenz.
2. Die Angiotensin-II-Freisetzung steigt nach Furosemid signifikant an und ist eng an den Reninanstieg gekoppelt, während vor der Stimulation keine Korrelation nachweisbar ist.
3. Die Aldosteronsekretion steigt nach Furosemid an, läßt sich aber nicht mit den Reninaktivitäten und Angiotensin-II-Konzentrationen korrelieren.
4. Unter Stimulationsbedingungen ist ein teilweise funktionierendes RAS vorhanden, während die Aldosteronsekretion davon unabhängig und in unserer Versuchsanordnung durch nicht erkennbare Faktoren beeinflußt ansteigt.
5. Faktoren, die die Regulation der Reninfreisetzung nach Transplantation beeinflussen können, sind:
   -Steroid- und immunsuppressive Therapie
   -geänderte Nierenfunktion und geänderte Na- und Wasserausscheidung
   -fehlende ß-Rezeptoren-Stimulation
   -Prostaglandine
6. Obgleich bei nephrektomierten Patienten nach Transplantation nur denervierte Nieren vorhanden sind, scheint hier eine, wenn auch quantitativ unterschiedliche Renin-, Angiotensin- und Aldosteronsekretion stattzufinden und einer Stimulation durch Furosemid zugänglich zu sein.

6. Zusammenfassung

Bei 21 Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation wurde die Wirkung einer Furosemidinjektion auf das RAAS untersucht. Es zeigten sich signifikante Anstiege der Reninaktivitäten, Angiotensin- und Aldosteronkonzentrationen, wobei eine enge Korrellation der Reninaktivitäten und A-II-Konzentrationen nach Stimulation festgestellt wurde. Die Aldosteronsekretion scheint dagegen nicht wie bei Normalpersonen überwiegend über Angiotensin gesteuert zu werden. Dies ist möglicherweise durch die spezielle Medikation mit Steroiden und Immunsuppressiva zu erklären, wobei wahrscheinlich Veränderungen eingetreten sind wie man sie bei gesunden Probanden nicht findet.
Nicht-nephrektomierte und nephrektomierte Transplantierte wiesen unterschiedliche Reninaktivitäten auf. Dies kann durch die unterschiedliche Menge an funktionsfähigem Nierengewebe, durch die fehlende ß-Stimulation der Transplantatnieren und durch veränderte Na- und Wasserausscheidung bedingt sein.

7. Literaturverzeichnis

ARMBRUSTER, H., W. VETTER, G. UHLSCHMID, K. ZARUBA, R. BECKERHOFF, G. RECK, W. SIEGENTHALER
Tagesrhythmus von Plasmarenin und Aldosteron nach Nierentransplantation
Verh Dtsch Ges Inn Med 80, (1974), 219

ATTMAN, P.O., M. AURELL, G. JOHNSSON
Effects of Metoprolol and Propanolol on Furosemide-stimulated renin release in healthy subjects
Eur J Clin Pharmacol 8, (1973), 201

BACHY C., G.P. ALEXANDRE, C. VAN YPERSELE DE STRIHOU
Hypertension after renal transplantation
Brit Med J 3, (1973), 78

BAILIE, M.D., L.E. DAVIS, R. LOUTENHAISER
Intrarenal secretion of renin in the dog: effect of furosemide
Am J Physiol 224,2, (1973), 425

BENCSATH, P., L. SZALAY, L. DEMECZKY
Effects of Chlorothiazide and Furosemide on sodium and water excretion after unilateral splanchnicotomy in the dog
Nephron 8, (1971), 329

BENCSATH, P., L. SZALAY, L. TAKACS
Natriuresis and renin release by the denervated dog kidney during Furosemide administration
Eur J Clin Invest 6, (1976), 445

BLAIR-WEST, J.R., M.D. CAIN, K.J. CATT, J.P. COGHLAN, D.A. DENTON, J.W. FUNDER, B.A. SCOGGINS, R.D.WRIGHT
The dissociation of aldosterone secretion and systemic renin and angiotensin II levels during the correction of sodium deficiency
Acta Endocrinol 66, (1971), 229

BLAKE, W.D., A.N. JURF
Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit
J Physiol 196, (1968), 65

BONJOUR, J.-P., P.C. CHURCHILL, R.L. MALVIN
Change of tubular reabsorption of sodium and water after renal denervation in the dog
J Physiol 204, (1969), 571

BRICKER, N.S., L.G. FINE
The trade-off hypothesis: current states
Kidney Int 13, Suppl.8, (1978), S-5

BROWN, T.C., J.O. DAVIS, C.I. JOHNSTON
Acute response in plasma renin and aldosterone secretion to diuretics
Am J Physiol 211, (1966), 437

COHEN, S.L.
Hypertension in renal transplant recipients: Role of bilateral nephrectomy
Brit Med J 3, (1973), 78

COLES, G.A., G.R. JONES, D.L. CROSBY, J.H. JONES, S. MCVEIGH
Hypertension following cadaveric renal transplantation
Postgrad Med J 48, (1972), 399

CURTIS, J.J., J.H. GALLA, T.A. KOTCHEN, B. LUCAS, J.W. MCROBERTS, R.G. LUKE
Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy
Clin Nephrol 5, (1976), 123

DAVIS, J.O., C.C.J. CARPENTER, C.R. AYERS, J.E. HOLMAN
Evidence for secretion of aldosterone-stimulating hormone by the kidney
J Clin Invest 40, (1961), 684

DAVIS, J.O., J. URQUHART, J.T. HIGGINS
The effects of alterations of plasma sodium and potassium concentration on aldosterone secretion
J Clin Invest 42, (1963), 597

DENTON D.A., J.R. GODING, R.D. WRIGHT
Control of adrenal secretion of electrolyte-active steroids. Adrenal stimulation by cross-circulation experiments in conscious sheep
Brit Med J 2, (1959), 522

DEILMANN, W.
Einfluß von Furosemid auf die Plasmareninaktivität bei Patienten mit unilateraler Nephrektomie und mit Nierentransplantat
Diss. 1972 Heidelberg, Univ. Med. Fak., Lasix 2462

FRASER, R., V.H.T. JAMES, J.J. BROWN, P. ISAAC, A.F. LEVER, J.I.S. ROBERTSON
Effect of angiotensin and of frusemide on plasma aldosterone, corticosterone,cortisol, and renin in man
Lancet 2, (1965), 989

GANONG, W.F., E.G. BIGLIERI, P.J. MURPHY, P.J. MULROW
Mechanism regulating adrenocortical secretion of aldosterone and the glucocorticoids
Recent Prog Horm Res 22, (1966), 381

GEELHOED, G.W., A.J. VANDER, J. CARLSON
Renin activity in human uterus
Proc Soc exp Biol (N.Y.) 133, (1970), 479

GOULD, A.B., L.T. SKEGGS, J.R. KAHN
The presence of renin activity in blood vessel walls
J Exp Med 119, (1964), 389

GRÜNFELD J.P., D. KLEINKNECHT, J.F. MOREAU, P. KAMOUN, J. SABTO, R. GARCIA-TORRES, M. OSORIO, H. KREIS
Permanent hypertension after renal homotransplantation in man
Clin Sci Mol Med 48, (1975), 391

HABER, E., T. KOERNER, L.B. PAGE, B. KLIMAN, A. FURNODE
Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects
J Clin Endocr 29, (1969), 1349

HAUGER-KLEVENE, J.H., H. BROWN, N. FLEISCHER
ACTH stimulation and glucocorticoid inhibition of renin release in rats
Proc Soc Exp Biol Med (N.Y.) 131, (1969),539

JOHNSON, J.A., J.O. DAVIS, R.T. WITTY
Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the non-filtering kidney
Circ Res 29, (1971), 646

KAPLAN, N.M., D.C. KEM, O.B. HOLLAND, N.J. KRAMER, J. HIGGINS, C. GOMEZ-SANCHEZ
The intravenous Frusemide test: a simple way to evaluate renin responsiveness
Ann Int Med. 84,6, (1976), 639

KAUFFMAN H.M., D.SAMPSON, P.S. FOX, T.J. DOYLE, F.E. MADDISON
Prevention of transplant renal artery stenosis
Surgery 81, (1977), 161

KEOGH, B., R. KIRDANI, A.A. SANDBERG, A. MITTLEMAN, G.P. MURPHY
Renin-angiotensin-aldosterone system in long-term renal transplant patients
Urology 7, (1976), 248

KLEIN M.
Dissertation, Universität Düsseldorf, im Druck

KOTCHEN, T.A., E.L. KNIGHT, M. KASHGARIAN, P.J. MULROW
A study of the renin-angiotensin system in patients with severe renal insufficiency
Nephron 7, (1970), 317

KÜPPERS, H., E. SCHNURR, B. GRABENSEE
Aussagefähigkeit der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems als Suchtest auf Hypertonie
Dtsch Med Wschr 102, (1971), 693

KÜPPERS, H., K. WIESEN, E. SCHNURR
Determination of plasma angiotensin-II concentration: reliability of a practical method for clinical purposes.
Clin Chim Acta 71, (1976), 469

KÜPPERS, H.
Die Bedeutung des Angiotensin II bei der Hypertoniediagnostik. Ein Beitrag zur Physiologie und Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.
Habilitationsschrift Düsseldorf 1980, im Druck

LADEFOGED, J., B. NERSTROM, I. NIELSEN
The possible significance of renin determinations in selection of kidney-transplanted patients for bilateral nephrectomy in treatment of hypertension
Scand J Urol Nephrol 8, (1974), 250

LEE, T.C., B. VAN DER WAL, D. DE WIED
Influence of the anterior pituitary on the aldosterone response to dietary sodium restriction in the rat
J Endocrinol 42, (1968), 465

LINAS, S.L., P.D. MILLER, K.M. MCDONALD, D.P. STABLES, F. KATZ, R. WEIL, R.W. SCHRIER
Role of the renin-angiotensin system in post-transplantation hypertension in patients with multiple kidneys
N Engl J Med 298, (1978), 1440

MICHELAKIS, A.M., R. HORTON
The relationship between plasma renin and aldosterone in normal man
Circ. Res., Suppl. I, Vol.XXVI and XXVII,(1970), I-185

NAIRN, R.C., K.B. FRASER, C.S. CHADWICK
The histological localization of renin with fluorescent antibody
Brit J exp Path 40, (1959), 155

OPARIL, S., T.J. KOERNER, E. HABER
Effects of pH and enzyme inhibitors on apparent generation of angiotensin I in human plasma
J Clin Endocrinol Metab 39, (1974), 965

PADFIELD, P.L., M.E.M. ALLISON, J.J. BROWN, A.F. LAVER, R.G. LUKE, C.C. ROBERTSON, J.I.S. ROBERTSON, M. TREE
Effect of intravenous frusemide on plasma renin concentration: suppression of response in hypertension
Clin Sci 49, (1975), 353

PAPADIMITRIOU, M., G.D. CHISHOLM, R. SHACKMAN
Hypertension in patients on regular haemodialysis and after renal allotransplantation
Lancet 1969/I, 902

PEDERSEN, E.B., H.P. KORNERUP
The renin-aldosterone system and renal hemodynamics in patients with posttransplant hypertension
Acta Med Scand 200, (1976), 501

POPOVTZER, M.M., W. PINNGGERA, F.H. KATZ, J.L. CHORMAN, L. ROBINETTE, B. LANOIS, C.G. HALGRIMSON, T.E. STARTZL
Variations in arterial blood pressure after kidney transplantation
Circ 47, (1973), 1297

RICK, W.
Klinische Chemie und Hämatologie
4. Aufl. 1976, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

ROSENTHAL, J., R. BOUCHER, W. NOWACZYNSKI
Acute changes in plasma volume, renin activity, and free aldosterone levels in healthy subjects following furosemide administration
Can J Physiol Pharmacol 46, (1968), 85

SAMPSON, D., R.Y. KIRDANI, A.A. SANDBERG, G.P. MURPHY
The renin aldosterone relationship after renal allotransplantation in man.
Invest Urol 10,1, (1972), 66

SCHNURR, E.
Der Einfluß der Hämodialyse auf die Plasma-Aldosteron-Konzentration
Habilitationsschrift Düsseldorf 1976

SCHNURR, E., H. KÜPPERS
Changes of electrolyte excretion, renin activity, angiotensin II- and aldosterone concentration during administration of 3-amino-1(3,4-dichloro-a-methyl-benzyl)-2-pyrazolin-5-one
Int J Clin Pharmacol Biopharm 17, (1979), 453 (bay G 2821)

SCHWARZ-MANN, Division of Becton, Dickinson and Company,
Renin-Aktivität, Radioimmunoassay-Kit ^{125}J als Markierung. Verfahren zur radioimmunologischen Bestimmung von Angiotensin I im Plasma, ohne Jahresangabe

SKINNER, S.L., E.R. LUMBERS, E.M. SYMONDS
Renin concentration in human fetal and maternal tissues
Am J Obstet Gynecol 101, (1968), 529

SMELLIE, W.A., M. VINIK, D.M. HUME
Angiographic investigation of hypertension complicating human renal transplantation
Surg Gynecol Obstet 128, (1969), 963

SMITH, P., C.J. HALL
Solvents for the adsorption chromatography of adrenocortical steroids
J Chromatogr 101, (1974), 202

WERNING, C., W. VETTER, P. WEIDMANN, U. SCHWEIKERT, D. STIEL, W. SIEGENTHALER
Die Wirkung von Prostaglandin E_1 auf die Plasmareninaktivität, die ^{51}Cr-EDTA- und ^{125}J-o-Jodhippursäureclearance und die Elektrolytexkretion beim narkotisierten Hund
Verh dtsch Ges inn Med 76, (1970), 672

WERNING, C., W. VETTER, P. WEIDMANN, H.U. SCHWEIKERT, D. STIEL, W. SIEGENTHALER

Effect of Prostaglandin E_1 on renin in the dog
Am J Physiol 220, (1971), 852

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. E. SCHNURR für die Aufgabenstellung und die freundliche Beratung und Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas, sowie der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn Professor Dr. W. SCHNEIDER möchte ich dafür danken, daß er die Durchführung der Untersuchungsreihe in seiner Klinik ermöglicht hat.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. KÜPPERS danke ich für die Hilfe bei der Organisation der Untersuchungsreihe.

Für die freundliche Unterstützung bei den radioimmunologischen Bestimmungen sei den Damen im nephrologischen Labor der Klinik herzlich gedankt.

9. Lebenslauf

Am 28. Juni 1954 wurde ich in Geislingen an der Steige als Sohn von Erwin Banzhaf und seiner Frau Irmgard, geb. Heller, geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Albert-Einstein-Grundschule in Geislingen.
1965 wurde ich auf das Gymnasium Geislingen aufgenommen, wo ich 1973 die Reifeprüfung ablegte.

1973 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Lüttich (Belgien) und wechselte 1974 an die Universität Dijon (Frankreich).
Seit dem WS 1975/76 studiere ich an der Universität Düsseldorf.
Im August 1976 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, im August 1977 den Ersten Abschnitt und im August 1979 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

FOTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen